UNIVERSITÉ PARIS-VII
FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIÈRE ST-LOUIS

No 75

ANNÉE 1975 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLÔME D'ETAT)

PAR

JEAN-JACQUES, LOUIS, RENÉ CHOULOT
INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS
NÉ LE 30 JUIN 1947 A PARIS X°

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE....

LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE WILSON CHEZ L'ENFANT.

(A PROPOS DE QUATRE OBSERVATIONS)

.....

PRÉSIDENT : MONSIEUR D. ALAGILLE, PROFESSEUR.

UNIVERSITÉ PARIS-VII
FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIÈRE ST-LOUIS

ANNÉE 1975 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLÔME D'ETAT)

PAR

JEAN-JACQUES, LOUIS, RENÉ CHOULOT
INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS
NÉ LE 30 JUIN 1947 À PARIS X°

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE....

LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE WILSON CHEZ L'ENFANT.

(À PROPOS DE QUATRE OBSERVATIONS)

.....

PRÉSIDENT : MONSIEUR D. ALAGILLE, PROFESSEUR.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE PARIS-LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

DOYENS HONORAIRES : Professeur J. BERNARD, Professeur J. J. BERNIER.
PROFESSEURS HONORAIRES : M. AUBRY, C. LAUNAY, R. WORMS.

Doyen : Professeur E. FOURNIER

PROFESSEURS

Dermatologie

G. DEGOS — Pr de clinique des maladies cutanées et syphilitiques
F. DUPERRAT — Pr de dermatologie
J. CIVATTE — Pr agrégé
A. PUISSANT — Pr agrégé
S. BELAICH — Pr agrégé

Rhumatologie

S. de SEZE — Pr de clinique rhumatologique
A. RYCKEWAERT — Pr agrégé
M. KAHN — Pr agrégé
A. DRYLL — Pr agrégé

Gastro-entérologie

J.J. BERNIER — Pr de clinique gastro-entérologique
J.P. FERRIER — Pr agrégé
J. C. RAMBAUD — Pr agrégé

Endocrinologie

J. CANIVET — Professeur
G. CATHELINEAU — Pr agrégé

Médecine

D. KUNTZ — Pr agrégé
J. ROUFFY — Pr agrégé

Chirurgie

J. PERROTIN — Pr de pathologie chirurgicale
P. HAUTEFEUILLE — Pr agrégé

Orthopédie, traumatologie chirurgie plastique

P. BANZET — Pr agrégé
J. WITWOET — Pr agrégé

Neuro-chirurgie

R. HOUDART — Professeur
J. COPHIGNON — Pr agrégé

Hématologie

J. BERNARD — Pr de clinique des maladies du sang
J. DAUSSET — Pr d'immunologie-hématologie
M. BOIRON — Professeur
M. SELIGMANN — Professeur
Y. NAJEAN — Pr sans chaire
J. CAEN — Pr agrégé
J. COLOMBANI — Pr agrégé
C. JACQUILLAT — Pr agrégé
G. SCHAISON — Pr agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN — Pr de clinique cardiologique
J.J. WELTI — Pr sans chaire
H. SLAMA-CHALOUM — Pr agrégé
R. GOURGON — Pr agrégé
G. MOTTE — Pr agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE — Pr de clinique thérapeutique
J.M. SEGRESTAA — Pr agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER — Pr de clinique toxicologique
P. GERVAIS — Pr agrégé

Médecine légale

E. FOURNIER — Pr de médecine légale & toxicol.
M.L. EFTHYMIOU — Pr agrégé

Pathologie expérimentale

F.P. MERKLEN — Prof de pathologie expérimentale
F. COTTENOT — Pr sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE — Professeur

D. PEPIN Pr sans chaire

Psychiatrie adulte

A. GORCEIX Pr agrégé

Psychiatrie infantile

M. DUGAS Pr agrégé

Pédiatrie

H. LESTRADET Pr sans chaire
D. LABRUNE Pr agrégé

Gynécologie-Obstétrique

P. MORIN Professeur
P. ENGELMANN Pr agrégé

Urologie

C. CHATELAIN Pr agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie

P. PIALOUX Pr de clinique d'oto-rhino-laryng.
G. FREYSS Pr agrégé

Pneumo-phtisiologie

L. ISRAEL Pr agrégé

Ophtalmologie

M. FONTAINE Pr agrégé

Histologie

J. LAVEDAN Pr sans chaire
M. MAILLET Pr agrégé
C. BOUTON Chargé de cours

J. ROUJEAU Professeur
M. CHELLOUL Pr agrégé

Bactériologie

Y. PEROL Pr agrégé

Anesthésiologie

J.F. MONTAGNE Pr agrégé
E. ECHTER Pr agrégé

Radiologie

M. LAVALJEANTET Pr agrégé
M.C.PLAINFOSSE Pr agrégé
R. DJINDJIAN Pr associé

Pharmacologie

P. LECHAT Professeur

Biophysique

A. DJOURNO Pr de physique médicale
M. BURGEAT Pr agrégé
M. DUVELLEROY Pr agrégé

Physiologie

A. TEILLAC Prof sans chaire
J.P. MARTINEAUD Pr sans chaire
H. MAMO Pr agrégé

Biochimie

M. BOURRILLON Professeur
P. TIOLLAIS Pr agrégé
Y. GOUSSAULT Chargé de cours

Anatomie

J.P. LASSAU Pr agrégé

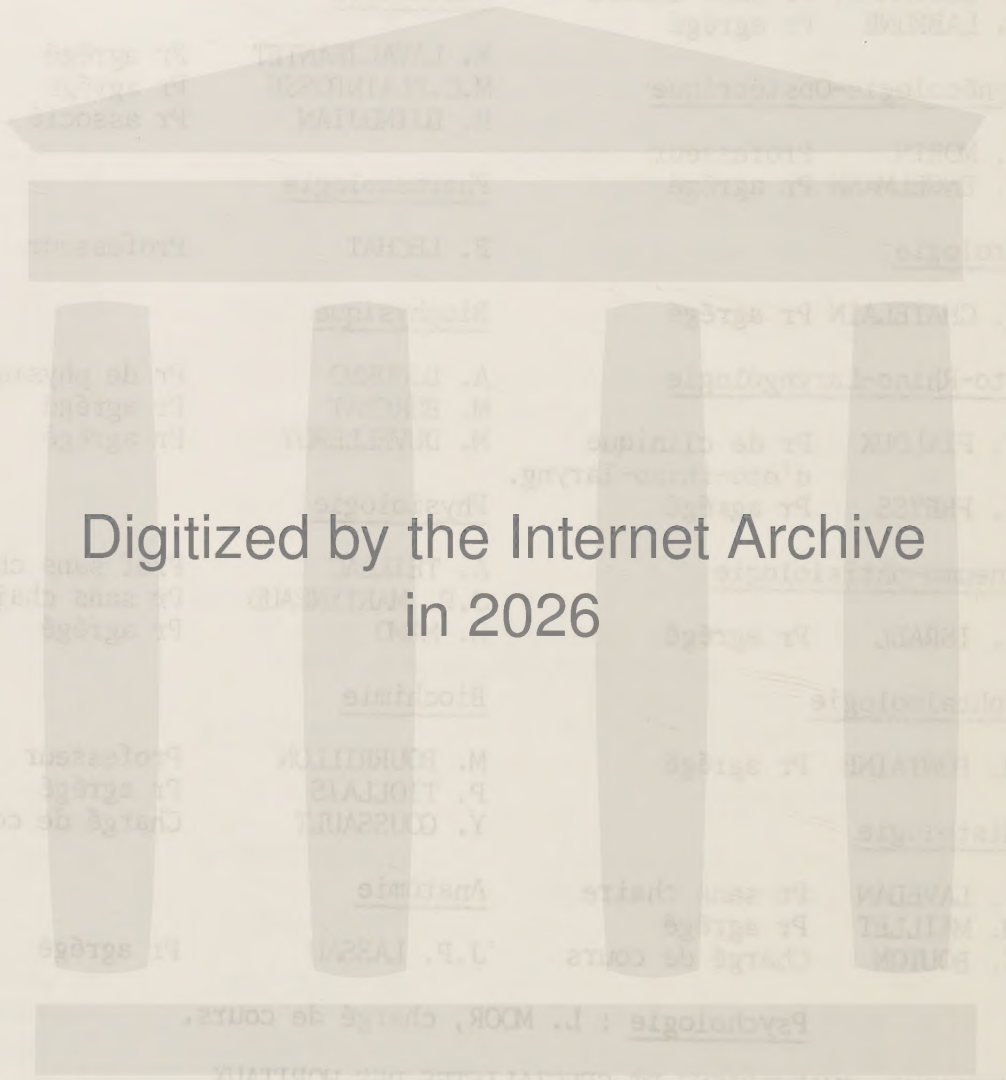
Psychologie : L. MOOR, chargé de cours.

MEDECINS, CHIRURGIENS ET SPECIALISTES DES HOPITAUX

MM. BARCAT J., BENNET J., CALVET J., CHARLEUX H., COUINAUD C., DESPREZ-CURELY J. P., DUBOST C., HERRAULT A., LAVAYLE J. A., LANCE M., LAROCHE J.F. MARIE R., MAY J. P., PESTEL M., RICHARD C., SARRAUX H., VIGNAUD DUPUY de St-FLORENT G.

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

MM. ACCARD J. L., ALBERTINI F., BARDIAUX M., BENAD-BERTRAND Y., BITOUN G., CALLEROT J., Mme CHAIGNEAU H., CHALANSET R., CHAOUAT Y., DELANOE Y., DELTEIL H. DESFOSSES L., DURAND C., ELBAZ P., ELTACHAR E., FERREZ B., HANEM J., Mme GIACOMINI T., GOUDAL M., GRUPPER C., HUGHET J.C., KALMANSON D., LEFEVRE L., DOGEAY R., LIBESKING M., MARTIN-DUPRAY D., MARTINETTI J., Mme MAY V., MAZZA R. MIKOL F., NEHBIL J., PARIENTE P., PARIENTE M., PASQUIER P., PIRET J.M., PLANE J.L., POUJOL J., RACHENE Y., RENE L., Mme REXIE O., RONDEAU C., SCHWEICH M., SIGAL S., SUCHESTOW VERGNON M., VIGUIE R., Mme XIMENES G.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548106_0024

A Monsieur le Professeur Daniel ALAGILLE,

qui a permis l'élaboration de cette thèse.

En témoignage de ma profonde admiration.

A Monsieur le Professeur agrégé Michel ODIEVRE,

qui m'a aidé de ses conseils.

En témoignage de ma reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

La maladie de Wilson se présente, surtout chez l'enfant, comme une maladie hépatique, ses composantes neurologiques étant, dans le jeune âge, le plus souvent absentes ou à l'arrière plan.

Depuis quelques années, le médecin dispose d'armes thérapeutiques efficaces surtout depuis l'utilisation de la PENICILLAMINE.

Nous voudrions rapporter l'expérience du traitement de 4 malades, acquise dans le service du Professeur ALAGILLE.

Bien que jouissant d'un recul insuffisant, les résultats semblent suffisamment prometteurs pour justifier une mise en route rapide du traitement chélateur.

Ce traitement n'est cependant pas dénué d'inconvénients et nous essayerons de rappeler les risques thérapeutiques encourus.

Enfin, nous essayerons de proposer un schéma de traitement et de surveillance à moyen et long terme de ces malades.

M E T H O D E S

-:-:-:-:-:-:-:-

- Les 4 malades ont été hospitalisés dans le Service du Professeur ALAGILLE à l'hôpital de Bicêtre.

La Caeruloplasmine a été dosée soit par la méthode de LAURELL (méthode optique semi-quantitative), soit par la méthode de MANCINI (immuno-diffusion). Les taux normaux à l'âge de nos malades sont supérieurs à 250 mg/litre (44).

Le cuivre sanguin a été dosé soit par la méthode utilisant le réacteur Cu-test des Laboratoires Biolyon, soit par la méthode photométrique d'absorption atomique. Les résultats normaux sont pour les deux méthodes sensiblement identiques : cuivre sanguin : 90 à 120 gammas/100 ml.

Le cuivre urinaire a été dosé soit par la méthode de FLEURY et COURTOIS, soit par la méthode utilisant la photométrie d'absorption atomique. Valeur normale du cuivre urinaire inférieure à 150 gammas/24 heures.

Le cuivre hépatique a été dosé par la méthode photométrique d'absorption atomique : taux normal du cuivre hépatique inférieur à 20 gammas/gramme de tissus frais.

ANALYSE DES OBSERVATIONS

Quatre malades, deux garçons et deux filles, présentent une maladie de WILSON traitée depuis près de deux ans dans le service.

OBSERVATION n°) 1

Béatrice P... née le 16 novembre 1959, hospitalisée à Bicêtre le 9 octobre 1972 pour cirrhose connue et suivie aux Enfants-Malades depuis octobre 1969.

Le diagnostic retenu à l'époque est celui de cirrhose post-hépatitique et on entreprend un traitement de PREDNISONE.

A l'entrée à Bicêtre, le diagnostic de maladie de WILSON est évoqué et est confirmé par la découverte d'un anneau de Kaiser-Fleisher. Il n'existe pas d'hépatomégalie, la rate est palpable, il n'y a pas d'ictère.

Avant tout traitement, on note des tests de floculation perturbés, des alpha-2-globulines à 6 %, l'épreuve à la B.S.P. est normale.

Il existe une discrète anémie, mais surtout une leucopénie (3 700 globules blancs) et une thrombopénie à 70 000.

La caeruloplasmine est à 20 mg/litre,

La cuprémie " " 60 gammas/100 ml,

La cuprurie " "180 gammas/24 heures

Cu hépatique : 180 gammas/g tissus frais.

A la ponction biopsie hépatique, on note une stéatose modérée.

Le traitement est institué par 750 mg de D-pénicillamine, soit 3 comprimés par jour, en association avec 1 comprimé de vitamine B^6 (BECILAN) (20/10/1972).

Le bilan cuprique des parents et de la soeur est normal.

Béatrice est suivie régulièrement en consultation. Pendant la première année, elle reçoit de la PENICILLAMINE (750 mg puis 1 g par jour) ; le régime pauvre en cuivre est très bien suivi. La tolérance du traitement est bonne sur le plan clinique, il n'est pas apparu de signes nouveaux, l'examen neurologique reste normal, la scolarité est bonne.

Il n'existe pas de protéinurie (vérification tous les 15 jours), cependant il existe une leucopénie à 2 400 globules blancs avec 39 % de polynucléaires neutrophiles, une thrombopénie à 60 000 , les-

-quelles ne sont pas expliquées par un hypersplénisme puisque la rate n'est plus palpable.

Après six mois de traitement, l'examen ophtalmologique est inchangé.

La cuprurie est chiffrée à 792 gammas par 24 heures en décembre 1972, 1290 gammas en février 1973, 816 gammas en mai 1973 (faisant passer à 4 comprimés par jour) et 750 gammas en juin 1973.

- Après un an de traitement, en octobre 1973 :

L'examen clinique est satisfaisant, la splénomégalie a disparu.

L'anneau de Kaiser-Fleisher est toujours présent. Sur le plan biologique, les tests de floculation restent perturbés, ainsi que les facteurs du complexe prothrombique.

La cuprurie est à 640 gammas/24 heures,

La cuprémie est à 125 gammas/100 ml.

Fait intéressant, le cuivre hépatique est passé de 180 à 25 gammas/g de tissus frais.

Il n'existe aucun signe d'intolérance au traitement.

- Fin août 1974, soit après 22 mois de traitement :

L'examen clinique est normal, Béatrice a un développement physique et intellectuel normal. Sous

1 g de PENICILLAMINE par jour, la cuprurie est de 720 gammas/24 heures, cependant les tests de floculation restent positifs, il persiste thrombopénie et neutropénie.

- AU TOTAL :

Maladie de WILSON, traitée depuis 22 mois. Régression d'une splénomégalie, pas d'apparition de signes cliniques nouveaux, non disparition de l'anneau de Kaiser Fleischer (après 18 mois), non amélioration des tests hépatiques, persistance d'une neutropénie et thrombopénie, qui, existant avant le traitement, ne sont peut-être pas à mettre sur le compte de la PENICILLAMINE ; pas d'autres signes d'intolérance.

Il faut surtout retenir les taux de cuivre hépatique passant de 180 à 25 gammas/g en un an de traitement.

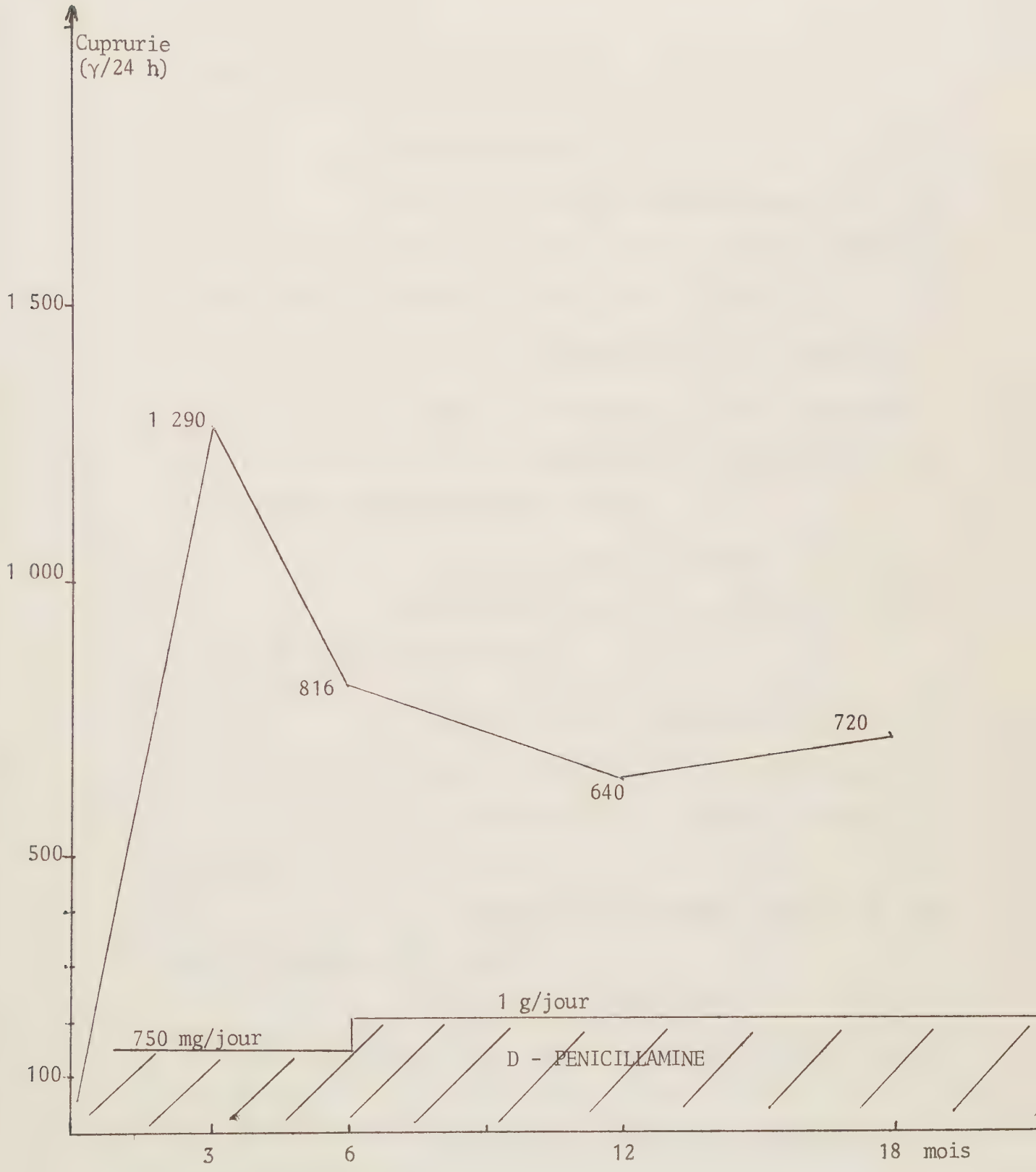


Figure n° 1 - Observation n° 1 : Evolution de la cuprurie sous traitement et sous régime apportant moins de 1 500 γ/24 heures

OBSERVATION n°) 2

Marie-Christine S...

Maladie de WILSON diagnostiquée chez une enfant de $10\frac{1}{2}$ ans au décours de deux épisodes d'hémolyse aigue dans un contexte d'hépatite prolongée.

Les tests inflammatoires sont positifs.

L'étude de l'hémostase montre un Quick à 29 %, prothrombine 60 %, VII + X 25 %, facteur V 40 %, les alpha-2-globulines sont à 8 %.

Il existe un anneau de Kaiser Fleischer,

Une atteinte tubulaire est mise en évidence de façon intermittente.

Il n'existe pas de signes neurologiques.

L'étude du métabolisme du cuivre montre :

- Caeruloplasmine : 100 mg, 40 mg, 30 mg/litre ;
- cuprémie : 112 gammas/100 ml, 60 gammas, 55 gammas, 80 gammas.
- Cuprurie : 2400 gammas/24 heures, lors de l'hémolyse, puis 450, 1 200, 225, 320 gammas par 24 heures.
- Cuivre hépatique : 139 gammas/g de tissus frais.

Tandis que la ponction biopsie hépatique a mis en évidence : "des altérations cellulaires hépato-

-cytaires très importantes, avec de grandes cellules, associées à une fibrose importante, peu inflammatoire, sauf au niveau d'un espace, poste où elle est très marquée".

Le diagnostic étant établi, Marie-Christine est traitée à partir du 23 septembre 1972 par :

- Un régime pauvre en cuivre apportant moins de 1 500 gammas/jour.

- Un traitement par D-PENICILLAMINE : 250 mg, puis 500 mg/jour.

- Un supplément de vitamine B^6.

La fratrie, (3 enfants), les parents sont indemnes.

La cuprurie passe les jours suivants à 600 gammas, puis 1 260 gammas après six jours de traitement.

Le traitement est parfaitement bien toléré et l'on passe le 24 novembre 1972 à trois comprimés par 24 heures (750 mg).

- <u>Après six mois de traitement</u> :

La PENICILLAMINE est toujours bien tolérée, l'examen clinique est normal, la puberté débutante, le foie est de volume normal.

Les tests de floculation sont considérablement améliorés :

- Le Hanger positif : une croix
- Mac Lagan : 14 Unités
- Kunkel Zinc : normal.

Le complexe prothrombique reste anormal (Quick : 45 %).

La cuprurie est insuffisante : 258 gammas/24 heures.

- L'enfant est rehospitalisée après un an de traitement en septembre 1973.

L'état de Marie-Christine est cliniquement excellent, le foie déborde d'un centimètre le rebord costal. La PENICILLAMINE est bien tolérée sur tous les plans (peau, rein, hématologie) avec absence d'anticorps anti-tissus.

L'examen ophtalmologique est presque normal, l'anneau de Kaiser-Fleischer est réduit à une fine ponctuation.

Sur le plan hépatique, les tests de floculation sont normaux, l'étude de l'hémostase est normale. Le transit oeso-gastro-duodénal est normal sans varice oesophagienne.

La B.S.P. montre une clearance fractionnelle à 22 % avec un coefficient de rétention à la quarante cinquième minute de 3,3 %.

L'étude neurologique reste normale.

L'étude métabolique du cuivre montre :

- Cuprurie : 250 gammas/24 heures,
- Cuprémie : 55 gammas/100 ml.

Malheureusement, le dosage du cuivre hépatique n'a pas pu être obtenu.

La biopsie à l'aiguille est considérablement améliorée : "fibrose persistante non inflammatoire, ... les hépatocytes sont de taille et de coloration normale".

- Après 22 mois de traitement, en septembre 1974 :

L'examen clinique est normal. La tolérance médicamenteuse parfaite. Le bilan hépatique est normal.

L'anneau de Kaiser-Fleischer a complètement disparu.

La caeruloplasmine est à 60 mg/litre.

La cuprurie est à 1 056 gammas/24 heures.

Il sera essentiel de pratiquer prochainement une nouvelle détermination du cuivre hépatique par ponction à l'aiguille.

- EN CONCLUSION :

Maladie de WILSON découverte après deux épisodes d'hémolyse aigue.

Deux ans de PENICILLAMINE parfaitement bien tolérés.

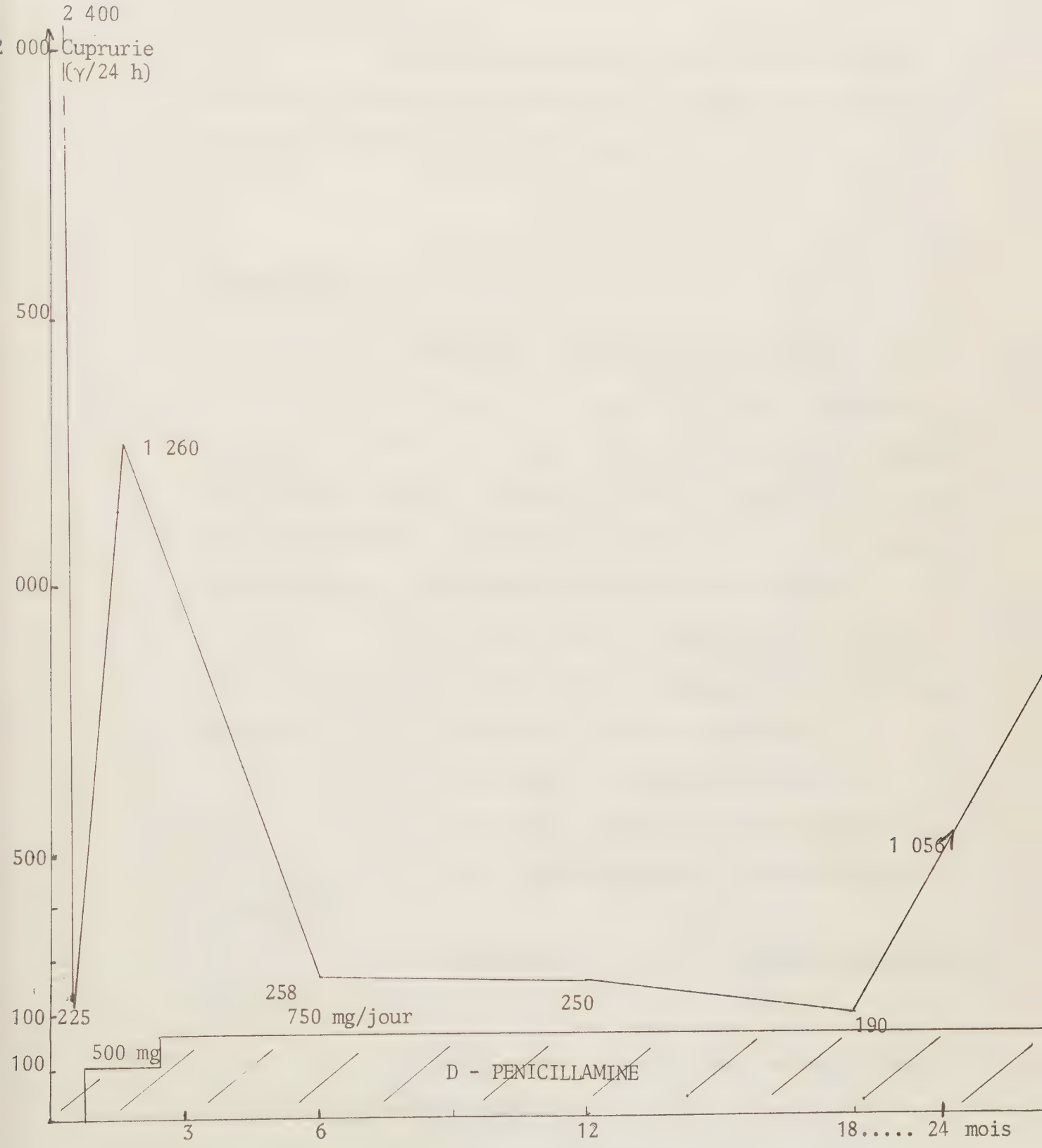


Figure 2 - Observation n° 2 : Evolution de la cuprurie sous traitement et sous régime apportant moins de 1 500 γ/24 heures.

Disparition rapide des signes ophtalmologiques, normalisation des signes hépatiques, pas d'apparition de signes neurologiques.

OBSERVATION n°) 3

Lakdar M..., né le 7 Janvier 1963

L'enfant est examiné à titre systématique en novembre 1972, car deux frères sont décédés de maladie de WILSON. Chez cet enfant, qui ne se plaint d'aucun trouble, on découvre une hépato-splénomégalie, sans anomalies neurologiques, sans anneau de Kaiser-Fleischer.

Les investigations biologiques montrent :

- Une B.S.P. anormalement retenue (inférieure à 51 % à 15 minutes ; 30 % à 45 minutes) ;
- un temps de Quick à 48 % ;
- des tests de floculation normaux ;
- une électrophorèse des protides subnormale ;
- mais avec un taux d'alpha-2-globulines bas à 2,6 g/l.

Par ailleurs, il existe une anémie modérée : 3 400 000 globules rouges.

Le bilan cuprique affirme le diagnostic.

- Caeruloplasmine : 20 mg/litre ;

- Cuprémie : 40 gammas/100 ml
- Cuprurie : 225 gammas/24 heures
- Cuivre hépatique 220 gammas/g de tissus frais.

L'histologie hépatique montre : "des altérations importantes, faites surtout d'une fibrose portale modérée et de modifications hépatocytaires, avec une stéatose à vacuoles de taille moyenne". (Docteur Marthe Gautier).

L'électroencéphalogramme montre : des signes d'irritation et de souffrance cérébrale diffuse, sans élément paroxystique.

Le traitement par la D-PENICILLAMINE est entrepris le 4 décembre 1972 à la dose initiale de un, puis deux comprimés par jour, avec régime pauvre en cuivre et en vitamine B^6.

Au septième jour de traitement, survient brusquement un érythème généralisé extrêmement intense, très prurigineux, avec des papules urticariennes disséminées, et un élément bulleux au niveau du pied. La fièvre est à 40°, leucocytes et plaquettes sont en quantité normale, la PENICILLAMINE est arrêtée immédiatement. L'éruption disparaît en six jours.

Quinze jours plus tard, l'ingestion de 15 mg de PENICILLAMINE est suivie d'un rush avec fièvre et malaise et sept jours plus tard, d'une hyperpyrexie avec rush

plus discret, en l'absence de prise médicamenteuse.

La PENICILLAMINE est réintroduite en janvier 1973 selon le schéma suivant :

- Pendant 48 heures, 30 mg de CORTANCYL par jour ;

- Au troisième jour de CORTANCYL, reprise de la PENICILLAMINE à la dose de 125 mg par jour.

- Le CORTANCYL sera diminué progressivement en trois mois et demi tandis que la PENICILLAMINE sera donnée à la dose de 250 mg après trois semaines, puis 500 mg et enfin 750 mg après six semaines de CORTANCYL.

La cupriurie est alors supérieure ou égale à 1 000 gammas/24 heures.

Dans les mois qui suivent, la cuprurie est élevée, souvent voisine de 2 000 gammas/24 heures.

- Après six mois de traitement :

L'examen clinique est normal, pas d'hépato-splénomégalie, pas de signes neurologiques.

La cuprurie est à 750 gammas/24 heures.

- En décembre 1973, après onze mois de traitement, l'enfant est hospitalisé à nouveau :

Sur le plan clinique, l'examen est normal, hormis une discrète rétraction de la lèvre supérieure.

Les examens biologiques montrent des tests de floculation normaux, le temps de Quick, le facteur V et II sont normaux. Les facteurs VII + X sont à 49 %, la B.S.P. est améliorée : 35 % à 15 minutes, 10 % à 45 minutes.

L'examen ophtalmologique est normal.

La ponction biopsie à l'aiguille montre : "une fibrose portale discrètement inflammatoire ... des cellules de grande taille, siège d'une stéatose modérée" (Docteur HADCHOUEL).

La tolérance à la PENICILLAMINE est parfaite, la numération formule sanguine est normale.

La cuprurie est à 650 gammas/24 heures,

La cuprémie à 25 gammas/100 ml.

A noter que le fer sérique est bas (50 gammas par 100 ml). Cela est peut-être à mettre sur le compte de la PENICILLAMINE.

Malheureusement, pour des raisons techniques, le dosage du cuivre hépatique n'a pu être réalisé.

- Après 17 mois de traitement, en Juin 1974 (3 comprimés par jour de D-PENICILLAMINE) :

L'examen clinique est normal.

La cuprurie est à 500 gammas/litre.

- AU TOTAL :

Maladie de WILSON dont la symptomatologie est essentiellement hépatique et dont les manifestations initiales sont l'intolérance à la PENICILLAMINE.

Régression complète de l'hépato-splénomégalie ; amélioration nette des tests biologiques hépatiques, peu de modifications histologiques.

On manque malheureusement de recul et de dosages itératifs du cuivre hépatique.

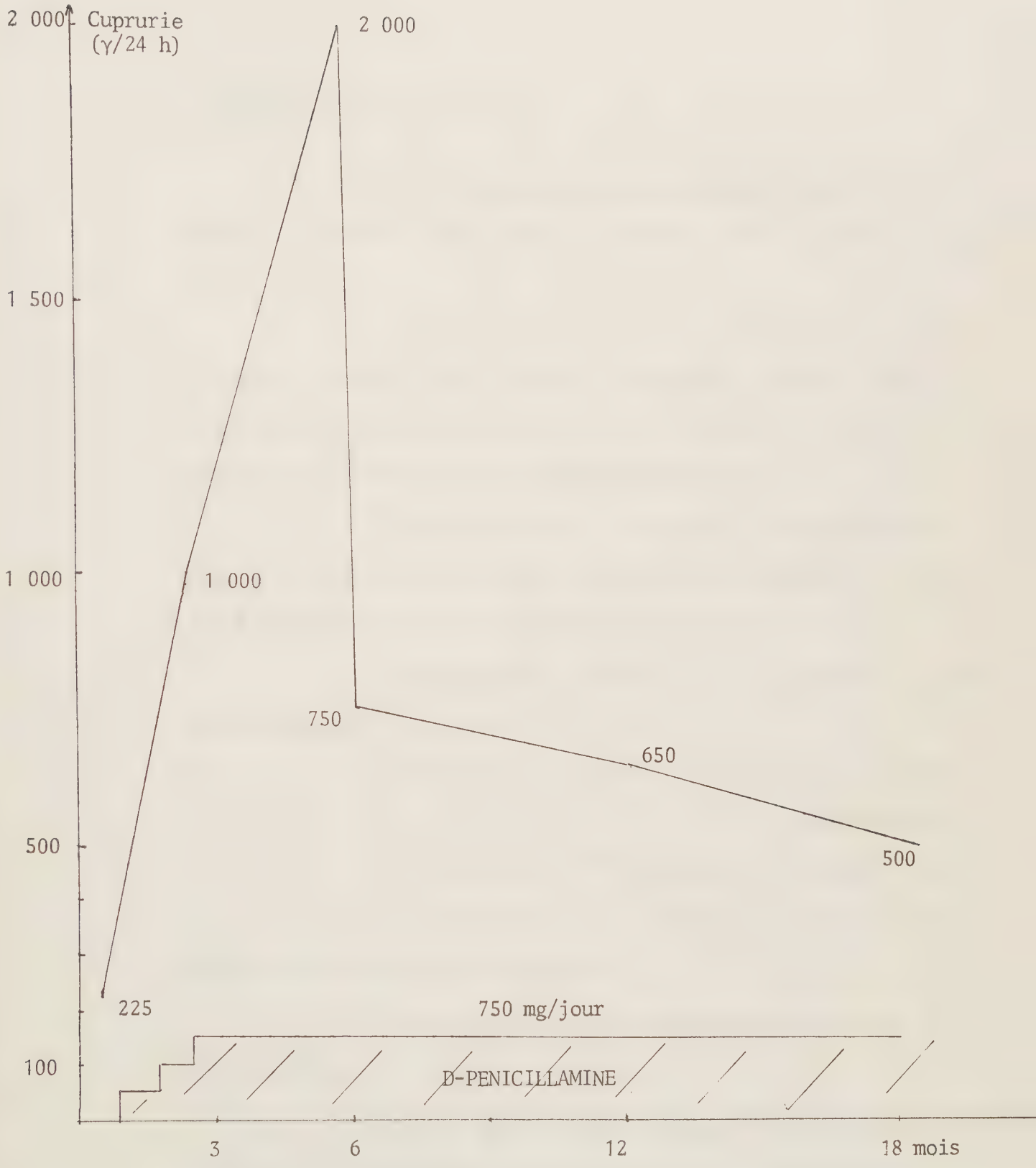


Figure 3 - Observation n° 3 : Evolution de la cuprurie sous traitement et sous régime apportant moins de 1 500 γ/24 heures.

OBSERVATION n°) 4

Alex G ..., né le 8 octobre 1961, examiné pour la première fois dans le service du Pr. ALAGILLE en octobre 1972.

A l'âge de trois ans, le pédiâtre qui suit l'enfant note un foie un peu volumineux. Depuis l'âge de cinq ans, sont signalés des troubles caractériels faisant parler de "syndrôme névrotique obsessionnel".

A l'entrée dans le service, hépato-splénomégalie sans ictère, sans ascite, avec hypertension portale confirmée par la splénoportographie.

L'hémogramme objective une leucopénie et une thrombopénie ;

la B.S.P. est retenue à 45 % à 15 minutes,

" " " " " 19 % à 45 minutes,

La cléarance fractionnelle est à 5,5 %.

Les facteurs de la coagulation sont à la limite inférieure de la normale.

Il existe un taux d'alpha-2-globulines bas à 3,4 g/litre.

Sur le plan histologique, "l'architecture hépatique est difficile à reconstituer sur cette biopsie fragmentée, bien que de très grande taille ; on peut imaginer qu'il s'agit d'une fibrose portale avec des nodules

où les cellules sont anormales par leur taille, et où la trabéculation n'est pas bien respectée du fait de l'augmentation de taille des cellules ; on remarque l'absence d de veines centrolobulaires. Ceci est un argument en faveur d'une cirrhose nodulaire" (Docteur Marthe GAUTIER).

L'examen neurologique est normal et il n'existe pas d'anneau de Kaiser-Fleischer. Il existe une discrète hyperaminoacidurie.

- La caeruloplasmine est à 90 mg/litre,
- Cuprurie : 160 gammas/24 heures,
- Cuprémie : 65 gammas/100 ml,
- Cuivre hépatique : 240 gammas/g de tissu.

Le diagnostic de cirrhose dans le cadre d'une maladie de WILSON est affirmé et le traitement est institué en Janvier 1973 par la D-PENICILLAMINE : un, puis trois comprimés au bout de sept jours.

On associe à ce traitement un régime pauvre en cuivre, et de la vitamine B^6. La tolérance est parfaite. La cuprurie oscille entre 700 et 1260 gammas/24 heures.

Après six mois de traitement, on constate une nette régression de l'hépatomégalie, mais le foie reste dur. L'examen neurologique est normal. Mais il existe un anneau de Kaiser Fleischer qui n'avait pas été noté six mois plus tôt.

L'albumine est à 51 g/l contre 40 g/litre.

La B.S.P. est retenue à 18 % à 15 minutes,

Elle est à 8 % à 45 minutes,

avec une clearance fractionnelle à 11,5 % (contre 5,5 %).

Les tests de floculation sont négatifs.

La tolérance de la PENICILLAMINE est parfaite.

Cuprurie : 700 gammas/24 heures,

Cuprémie : 50 gammas/100 ml.

- Après un an de traitement, sous trois comprimés de PENICILLAMINE (750 mg) :

Il existe une hépato-splénomégalie sans changement depuis le dernier examen.

Le bilan hépatique est normal.

B.S.P. : rétention de 14 % à 15 minutes,

5,8 % à 45 minutes.

Il persiste un anneau de Kaiser-Fleischer.

Il n'existe pas de signes neurologiques anormaux, mais les troubles caractériels sont préoccupants, rien ne permet cependant de les mettre sur le compte de la maladie de WILSON.

La tolérance du traitement est bonne. La numération formule sanguine est normale.

Métabolisme du cuivre :

- Cuprémie à 45 gammas/100 ml
- Cuprurie à 330 gammas/litre.

- Après dix huit mois de traitement :

L'enfant suit une scolarité normale.:

L'hépato-splénomégalie est inchangée.

Le bilan hépatique est normal.

La B.S.P. est normale :

- Rétention de 7,5 % à 15 minutes,
- 3 % à 45 minutes.

Il existe 4 500 globules blancs dont 46 % de polynucléaires et 100 000 plaquettes sans que l'on puisse dire s'il s'agit de troubles induits par le traitement ou d'hypersplénisme.

L'anneau de Kaiser-Fleischer n'est plus visible que dans la moitié inférieure.

Métabolisme du cuivre :

- Cuprémie : 69 gammas/100 ml
- Cuprurie : 700 gammas/24 heures
- Caeruloplasmine : 60 mg/litre.

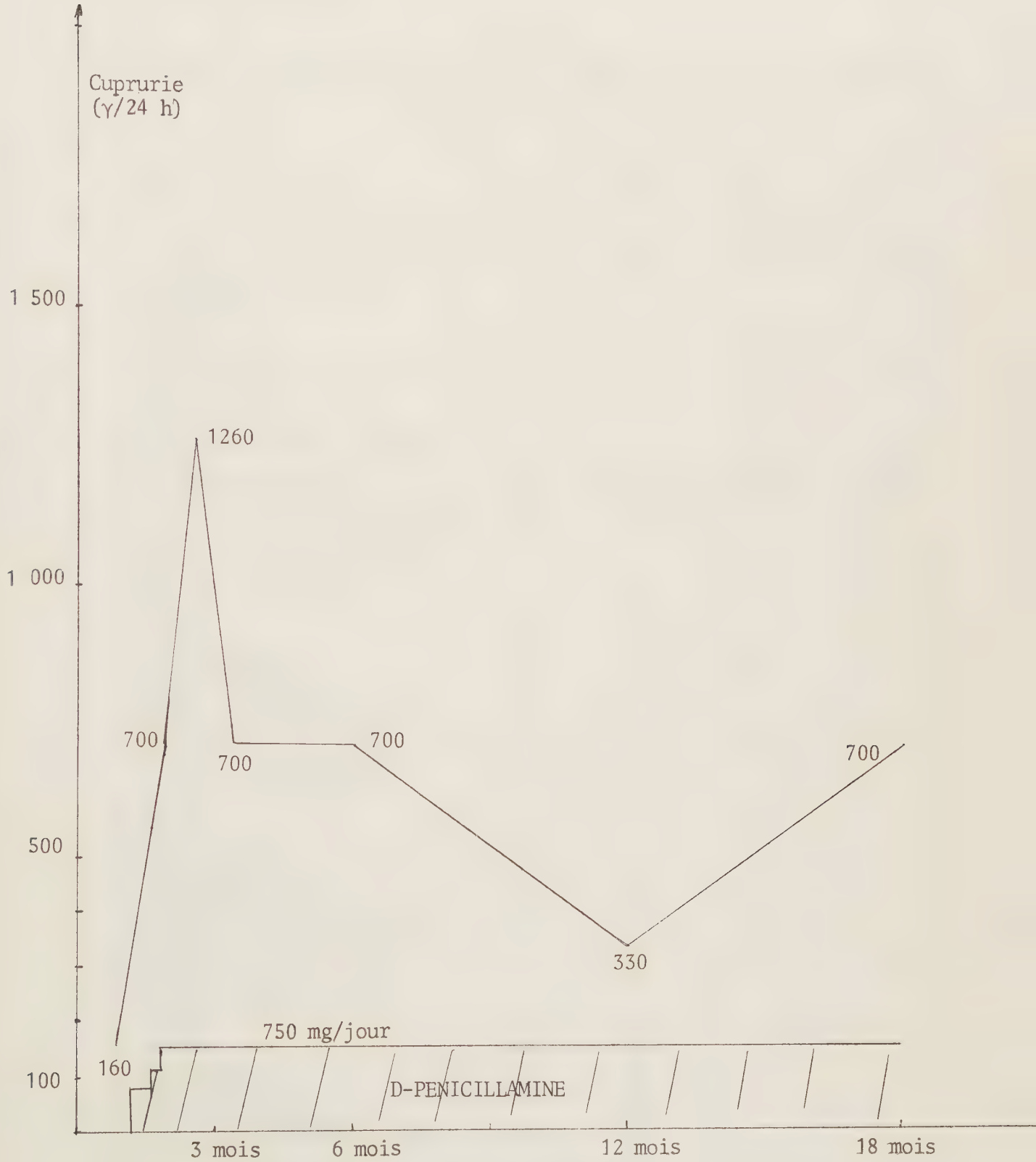


Figure 4 - Observation n° 4 : Evolution de la cuprurie sous traitement et sous régime apportant moins de 1 500 γ/24 heures

TABLEAU I

Evolution des signes cliniques sous traitement par la D-Pénicillamine.

Observation n°	1	2	3	4
Date de naissance	1959	1962	1963	1961
Date de début de la maladie	06/1969	06/1972	11/1972	10/1972
SIGNES CLINIQUES AVANT TRAITEMENT				
Ascite	0	+	0	0
Ictère	0	+	0	0
Hépatomégalie	0	+	+	+ +
Splénomégalie	+	0	+	+ +
Signes neurologiques	0	0	0	0
Anneau de Kaiser-Fleischer	+	+	0	0
DEBUT DU TRAITEMENT	10/1972	09/1972	06/1973	07/1973
Dose Pénicillamine (mg/24h)	750	750	750	750
SIGNES CLINIQUES APRES 6 MOIS DE TRAITEMENT				
Ascite	0	0	0	0
Ictère	0	0	0	0
Hépatomégalie	0	±	0	+
Splénomégalie	0	0	0	+
Signes neurologiques	0	0	0	0
Anneau de Kaiser-Fleischer	0	+	0	+
SIGNES CLINIQUES APRES 1 AN DE TRAITEMENT				
Ascite	0	0	0	0
Ictère	0	0	0	0
Hépatomégalie	0	0	0	+
Splénomégalie	0	0	0	+
Signes neurologiques	0	0	0	0
Anneau de Kaiser-Fleischer	+	±	0	±
SIGNES CLINIQUES APRES 2 ANS DE TRAITEMENT				
Ascite	0	0		
Ictère	0	0		
Hépatomégalie	0	0		
Splénomégalie	0	0		
Signes neurologiques	0	0		
Anneau de Kaiser-Fleischer	0	0		

TABLEAU II

Evolution des signes biologiques sous traitement par la D-Pénicillamine

Observation n°	1	2	3	4
AVANT TRAITEMENT				
Tests de floculation	+	+++	Normaux	+ +
Complexe prothrombique	Normal	↘	↘	↘
Anémie	+	+ +	+	0
Leucopénie	+	0	0	+
Thrombopénie	+	0	0	+
APRES 6 MOIS DE TRAITEMENT				
Tests de floculation		+	Normaux	Normaux
Complexe prothrombique		↘		Normal
Anémie		0	0	0
Leucopénie		0	0	±
Thrombopénie		0	0	±
APRES 1 AN DE TRAITEMENT				
Tests de floculation	+	Normaux	Normaux	Normaux
Complexe prothrombique	↘	Normal	Normal	Normal
Anémie	+	0	0	0
Leucopénie	+	0	0	+
Thrombopénie	+	0	0	+
APRES 2 ANS DE TRAITEMENT				
Tests de floculation	+	Normaux		
Complexe prothrombique	Normal	Normal		
Anémie	0	0		
Leucopénie	+	0		
Thrombopénie	+	0		

TABLEAU III

Evolution du bilan cuprique sous traitement par la D-Pénicillamine

Observation n°	1	2	3	4
AVANT TRAITEMENT				
Cuivre sanguin (γ/100 ml)	60	60	40	65
Cuivre urinaire (γ/24 h)	85	225	225	160
Cuivre hépatique (γ/g de tissu frais)	180	139	220	240
APRES 6 MOIS DE TRAITEMENT				
Cuivre sanguin (γ/100 ml)	-	-	-	50
Cuivre urinaire (γ/24 h)	816	258	750	700
Cuivre hépatique	-	-	-	-
APRES 1 AN DE TRAITEMENT				
Cuivre sanguin (γ/100 ml)	125	55	25	45
Cuivre urinaire (γ/24 h)	640	250	650	330
Cuivre hépatique (γ/g de tissu frais)	25	-	-	-
APRES 2 ANS DE TRAITEMENT				
Cuivre sanguin	-	-	-	-
Cuivre urinaire (γ/24 h)	720	1 056	-	(*) 700
Cuivre hépatique	-	-	-	-

(*) Après 18 mois de traitement.

LES DONNEES DE LA LITTERATURE

LES DIFFERENTS CHELATEURS

C'est WALSHE (82), en 1956, qui proposa, le premier, l'utilisation de la PENICILLAMINE comme chélateur du cuivre chez des sujets présentant une maladie de WILSON.

Précédemment, les malades étaient traités par le BAL ($CH_2SH-CH-SH-CH_2OH$) utilisé pour la première fois par MENDLEBROTE et THOMSON (1948). Donné en cures répétées, par voie intra-musculaire, et sur de très longues périodes, ce chélateur présentait un effet cupriurétique certain, et de nombreux malades ont pu ainsi être améliorés par ce seul traitement.

Aux plus atteints de ses malades, BEARN donnait 200 à 300 mg de BAL deux fois par jour pendant plusieurs mois, certains de ces malades ont eu une amélioration nette et prolongée des signes neurologiques.

De nombreuses complications sont cependant rapportées : rush cutané, fièvre, exacerbation des signes neurologiques et même hallucinations ou coma ; nous verrons que l'exacerbation des signes neurologiques

en début de traitement procède certainement d'une autre cause que la toxicité du chélateur.

Nous verrons plus loin les effets comparés sur la cuprurie du BAL et de la PENICILLAMINE.

WALSHE s'attache à rechercher un chélateur plus maniable que le BAL et exige comme qualité d'un chélateur du cuivre actif dans la maladie de WILSON :

- Activité par voie orale,
- activité durable pendant des années,
- bonne solubilité digestive et absorption intestinale rapide,
- excrétion dans les urines,
- présence d'un ou de plusieurs radicaux SH ou autre radical chélateur.

La CYSTEINE ($CH_2SH-CHNH_2-COOH$) n'a pas ces avantages car le radical SH est rapidement oxydé dans l'organisme en disulphide cystine.

La METHIONINE, qui, après déméthylation, peut donner l'homocystine ($CH_2SH-CH_2-CHNH_2-COOH$), est inactive par observation clinique.

Les sujets présentant une insuffisance hépatique, qui reçoivent de la PENICILLINE par voie parentérale, excrètent dans les urines un produit de dégradation : la PENICILLAMINE ou ββ diméthyl cystéine :

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!C-(SH)-CH-(NH_2)-COOH$$

Les premières utilisations de la PENICILLAMINE chez le sujet normal donnent des résultats intéressants :

- La cuprurie du sujet normal est inférieure à 150 gammas/24 heures en régime normal.

- En régime pauvre en cuivre, apportant environ 800 gammas/24 heures, la cuprurie est, chez le sujet normal, d'après WALSHE aux environs de 30 gammas/24 heures ; après 300 mg per os trois fois par jour de PENICILLAMINE, la cuprurie passe en moyenne de 30 à 600 gammas/24 heures. Cette action est immédiate.

Par contre, CUMINGS, utilisant le BAL, ne trouve chez certains sujets normaux aucune augmentation de la cuprurie.

On voit donc que chez le sujet normal la PENICILLAMINE, à dose modérée, peut multiplier la cuprurie de base par 20 environ.

Chez des sujets présentant une maladie de WILSON et dans les mêmes conditions d'apport (800 gammas/jour), la cuprurie, après 24 heures de PENICILLAMINE, (900 mg par jour), passe selon les malades de 250 à 450 gammas par jour pour les moins sensibles, de 1 700 à 4 800 gammas par jour pour les plus réceptifs.

L'effet cuprurétique immédiat est ainsi démontré. Chez les mêmes sujets, l'effet du BAL permettait une cuprurie nette mais toujours inférieure à 1000 gammas/jour.

En 1971, STRICKLAND et coll. (72) ont bien étudié l'effet cuprurétique chez le sujet présentant une maladie de WILSON.

Ils ont étudié 15 patients présentant une maladie de WILSON symptomatique et 7 sujets sains.

Tous ces patients ont reçu un régime donnant des apports constants en cuivre : 1 000 gammas par 24 heures.

Par un système de doubles rations (deux rations identiques - l'une ingérée, l'autre analysée - en déterminant la teneur en cuivre).

Ils ont ensuite calculé les excreta dans les selles et dans les urines, pouvant ainsi déterminer des balances positives ou négatives pour le cuivre.

Ces patients ont été étudiés avant toute administration de PENICILLAMINE, en début de traitement, vers la fin de la première année de traitement, puis plus tard après un an de traitement.

1°) - AVANT LA PENICILLAMINE :

Les sujets malades (hétérozygotes) peuvent être mis en balance équilibrée (ingesta = excreta) à l'aide d'un régime pauvre en cuivre apportant 1 000 gamas de cuivre par jour.

2°) - EN DEBUT DE TRAITEMENT :

Les malades sont mis immédiatement en balance négative.

La perte de cuivre par l'organisme est essentiellement urinaire. Ainsi, en début de traitement, les malades urinent en moyenne 3 000 gammas de cuivre par jour (valeur extrême du groupe étudié : 1 370 gammas et 4 400 gammas/24 heures). Pour des sujets qui, avant traitement, urinaient en moyenne 390 gammas par jour les valeurs extrêmes sont de 60 à 820 gammas par jour).

En effet, l'élimination dans les selles est à peu près identique avant et après traitement ; elle est même légèrement diminuée chez beaucoup (en moyenne : 900 gammas par jour avant PENICILLAMINE pour 840 gammas sous traitement). Nous verrons plus loin l'explication proposée pour ces faits.

Pour les sujets témoins, il y a une moins grande réponse à la PENICILLAMINE.

BALANCES MOYENNES

AVANT TRAITEMENT ET EN DEBUT DE TRAITEMENT

	WILSON	CONTROLES
Avant de traitement	+ 100 (+240/+740)	+ 160 (- 260/+ 790)
En début de traitement : PENICILLAMINE : 1 g/jour.	- 2 510 (-870/- 3310)	- 370 (- 840/+ 320) 1 seul sujet en balance +

(...) Valeurs extrêmes.

3°) - A LA FIN DE LA PREMIERE ANNEE DE PENICILLAMINE :

La cuprurie diminue nettement vers la fin de la première année de traitement.

Ainsi, chez les malades étudiés, la cuprurie moyenne est passée de 3 100 gammas par jour à 1 100 gammas par jour.

Le cuivre fécal a également diminué : 590 gammas en moyenne pour 840 gammas au début.

Cependant, les sujets restent en balance négative : 400 gammas à la fin de la première année de traitement.

Le PENICILLAMINE, après un an de traitement, permet donc encore une élimination notable d'une partie du stock de l'organisme.

A ce moment, la moyenne des éliminations fécales de cuivre est de 500 gammas/24 heures (pour 840 gammas au début du traitement).

L'élimination de cuivre fécal continue donc à diminuer sous PENICILLAMINE.

4°) - APRES LA PREMIERE ANNEE DE PENICILLAMINE :

La réponse cuprurétique est bien moindre. Cependant, elle est loin d'être négligeable ; ain-

-si sous 1 g de PENICILLAMINE, la balance est à - 360 en moyenne pour - 2 510 en début de traitement.

Si l'on arrête la PENICILLAMINE quelques jours, la balance redevient très vite positive et même plus franchement positive qu'avant tout traitement. La balance est ainsi à + 720 sans traitement (mais après un an de traitement) pour + 100 avant tout traitement.

Il est ainsi prouvé que même après un an de traitement, la PENICILLAMINE est indispensable. L'arrêt de traitement est en effet très vite suivi d'une reconstitution des stocks de cuivre.

BALANCES DU CUIVRE

APRES UN AN DE TRAITEMENT

(PENICILLAMINE : 1 g/jour)

- Chiffres moyens. PENICILLAMINE arrêtée depuis quelques jours.

APPORTS	1 530 gammas	(1 390 gammas)
CUIVRE URINAIRE	70 "	(390 ")
CUIVRE FECAL	740 "	(900 ")
BALANCE	+ 720	(+ 100)

- (....) : Chiffres avant traitement.

BALANCES DU CUIVRE SOUS 1 g DE PENICILLAMINE

DEPUIS PLUS D'UN AN

APPORTS	1 540 gammas	(1 450 gammas)
CUIVRE URINAIRE	1 110 "	(3 130 ")
CUIVRE FECAL	790 "	(840 ")
BALANCES	- 360	(-2 510)

- (...) : Chiffres en début de traitement.

En outre, ce travail montre une réduction de l'excrétion fécale du cuivre sous PENICILLAMINE, ce qui pouvait être en effet gênant. En fait, on peut penser avec GOLDSTERN (29) que, en chélatant le cuivre et en augmentant son excrétion urinaire, la PENICILLAMINE diminue de fait le cuivre susceptible d'être excrété dans la bile, ce qui semble une meilleure explication que l'augmentation de l'absorption du cuivre intestinal par la PENICILLAMINE.

De même, on est frappé par la quantité de cuivre éliminée dans les selles chez les Wilsoniens,qui est moindre que chez le sujet sain. Récemment, FROMMER (27)

a étudié 8 patients avec une maladie de WILSON (dont 3 n'avaient jamais été traités) et 10 sujets témoins : le duodénum était perfusé avec une solution d'amino-acides-marquées par $^{51}Cu\ Cl_3$, et le liquide de perfusion aspiré à la jonction duodéno-jéjunale. La concentration moyenne de cuivre dans les aspirations duodénales des Wilsoniens est significativement plus basse que dans le groupe témoin.

La présence d'un dysfonctionnement hépatique ne modifie pas les résultats.

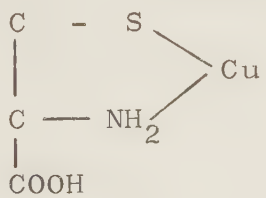
Ce travail suggère qu'une des causes de l'accumulation du cuivre dans la maladie de WILSON est dûe à une impossibilité d'excréter suffisamment de cuivre dans la bile.

Le lien entre cuivre et PENICILLAMINE peut se faire sous trois formes (82) :

- Un simple atome de Cu^+ peut se lier à un seul groupe sulfidril C - S - Cu^+ ;

- un atome de Cu^+ peut se lier entre les deux groupes sulfidril de 2 molécules de PENICILLAMINE : C - S - Cu - S - C.

- Ou un composé "en anneau" peut se faire entre un atome de cuivre lié au SH et NH_2 d'une molécule de PENICILLAMINE.



On a étudié le comportement des autres métaux de l'organisme (37) chez les malades sous PENICILLAMINE, ce corps étant un chélateur non spécifique du cuivre.

Si, le plus souvent, les éliminations de calcium, potassium, fer, magnésium, dans les urines de 24 heures ont augmenté, les taux sanguins sont toujours restés stables, les apports d'une alimentation normale étant suffisants pour compenser les éliminations urinaires.

Cependant, SCHEMBERG (60, 61) signale un cas d'anémie hyposidérémique apparue sous traitement, mais la pathogénie exacte est discutable.

LES AUTRES CHELATEURS

STRICKLAND et coll. (72) ont également étudié avec le même protocole expérimental que pour la PENICILLAMINE les effets d'autres chélateurs employés seuls ou en association avec la PENICILLAMINE.

1°) - LE D.T.P.A. (55)

Commercialisé sous le nom de METRECAL.

Les sujets reçoivent 0,4 cc à 0,8 cc d'une solution à 25 % par voie orale.

Les excrétions urinaires et fécales sont très discrètement augmentées, les balances en moyenne restent positives. Le produit est donc sans grand intérêt.

2°) - LE SULFURE DE POTASSIUM

STRICKLAND et coll. ont utilisé 40 mg/jour per os avant les repas :

- Sur les sujets sains, le chélateur n'a pas eu d'action significative ;

- Sur les deux malades étudiés, la balance du cuivre est devenue négative (- 250 gammas et - 300 gammas par jour).

Ce chélateur semble essentiellement diminuer l'absorption intestinale.

3°) - CARBACRYLAMINE RESINE

Utilisé per os, 16 g/jour, avant les repas, ce produit diminue, lui aussi, nettement l'absorption intestinale.

Ainsi,

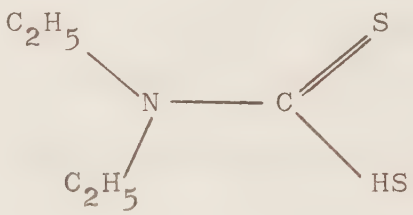
- Sur les sujets sains étudiés, le cuivre fécal passe de 1340 gammas/jour à 1 860 gammas par jour.

- Chez les malades, le cuivre passe de 900 à 1 280 gammas par jour, la balance du cuivre

devenant discrètement négative tout au moins en début de traitement.

SUNDERMAN et WHITE en 1963 (75), puis BOUDIN-PEPIN (3) en 1965 et HSIAS en 1966 (39), ont utilisé un produit voisin : le DIETHYL-DITHIO-CARBAMATE DE SODIUM - D.D.C. -

Le D.D.C. est un chélateur susceptible de former un complexe avec nickel, cobalt, manganèse, fer et surtout cuivre. Sa formule est :



Le D.D.C. fût donné (75) par voie intraveineuse à la dose de 20 mg/kg tous les trois jours pendant trois semaines, le malade fût mis en balance négative, surtout grâce à l'augmentation du cuivre fécal et les signes cliniques, essentiellement neurologiques, furent considérablement améliorés. Les épreuves fonctionnelles hépatiques, initialement perturbées, furent améliorées.

La malade de BOUDIN et PEPIN avait présenté un syndrôme néphrotique rapporté à la PENICILLAMINE et en conséquence cette médication dût être arrêtée. Elle reçut le D.D.C. par voie orale une semaine sur deux

1 g/jour en quatre prises. La cuprurie passa de 65 gammas à 200 gammas/jour. Il n'y a eu aucun retentissement toxique. En quelques semaines, une nette régression des signes neurologiques put être constatée.

Le recul, lors de la publication, n'était malheureusement que de deux ans.

Cependant, pour HSIAS, le produit semble sans intérêt.

4°) - L'ASSOCIATION PENICILLAMINE + D.T.P.A. ne semble pas apporter d'avantages et les résultats sur les quelques malades étudiés semblent moins bons qu'avec la PENICILLAMINE employée seule.

5°) - Il en est de même pour PENICILLAMINE + CARBACRYLAMINE RESINE

5°) - L'ASSOCIATION PENICILLAMINE + SULFURE DE POTASSIUM n'apport pas, d'après STRICKLAND, d'amélioration. Ce n'est pas l'avis d'autres auteurs qui utilisent systématiquement cette association.

7°) - TRIETHYLENE TETRAMINE DIHYDROCHLORIDE - T.E.T.A. (21,83)

C'est WALHSHE, en 1969 (83), qui a utilisé le premier ce chélateur. Chez le premier malade testé, les

résultats furent excellents, sur une semaine l'élimination journalière de cuivre dépassait 3 000 gammas. Cependant, les espoirs furent vite déçus puisque huit autres malades atteints de maladie de WILSON eurent une cuprurie très modérée après traitement par le T.E.T.A.

Il semble donc exister une grande sensibilité individuelle à ce produit.

Aucun des chélateurs étudiés n'a une action aussi bonne que celle de la PENICILLAMINE.

En effet, aucune des autres drogues n'est capable d'éliminer autant de cuivre.

Au-delà de la première année, si l'action de la PENICILLAMINE a tendance à s'épuiser, il en est de même pour ces autres chélateurs, et c'est, de toute façon, la PENICILLAMINE qui conserve les meilleurs résultats.

Le SULFURE DE POTASSIUM semble tout au plus être un adjuvant intéressant permettant pour certains de diminuer l'absorption du cuivre dans l'intestin.

Quant au DIETHYL-DITHIO-CARBAMATE DE SODIUM, seulement trois tentatives ont, à notre connaissance, été relatées, ce qui est peu pour juger de son efficacité. Il semble cependant que ses effets chélateurs soient plus modestes que ceux de la PENICILLAMINE et ainsi il ne pouvait être utilisé qu'en cas de contre-indication de cette dernière.

RESULTATS DU TRAITEMENT PAR PENICILLAMINE

Nous avons relevé dans la littérature les observations intéressant des maladies de WILSON symptomatiques dont la date d'apparition se situerait dans l'enfance, avant seize ans.

Nous n'avons retenu que les observations suffisamment détaillées et surtout, nous avons éliminé toutes celles pour lesquelles l'évolution n'était pas suivie. Tous les malades ont été traités par la PENICILLAMINE : soit par la DL PENICILLAMINE, soit par la D-PENICILLAMINE. Ce sont en principe les observations plus anciennes, généralement de 1956 à 1960, qui comportent l'utilisation de la forme racémique (DL PENICILLAMINE).

Les doses sont très variables en fonction de l'âge et surtout de la date dans l'évolution du traitement, la plupart des auteurs commencent à des doses voisines de 1 g par jour en trois ou quatre prises avant les repas. Ils augmentent progressivement les doses pour aboutir à des doses parfois élevées jusqu'à 4 g, au voisinage de l'âge adulte et chez des malades pour lesquels l'élimination du cuivre en 24 heures diminuant petit à

petit, on est contraint d'augmenter les doses pour obtenir une cuprurie de l'ordre de 1 000 gammas/jour (63). La plupart des auteurs utilisent un régime pauvre en cuivre, il semble qu'il soit très difficile de diminuer les apports en deçà de 800 à 1 000 gammas/jour.

Certains (63) ajoutent 40 mg de sulfure de potassium à chaque repas dans le but de diminuer l'absorption du cuivre.

Enfin, beaucoup ajoutent systématiquement, dans le but de prévenir certaines complications, de la vitamine B^6 (25 à 50 mg/jour) ; nous y reviendrons.

- EFFETS DU TRAITEMENT SUR LES SIGNES NEUROLOGIQUES

La plupart des malades étudiés présentent des signes neurologiques, sauf les plus jeunes (moins de 12 ans), qui présentent le plus souvent des formes purement hépatiques.

Avant 10 ans, on ne rencontre pratiquement pas de signes neurologiques.

Plus tard, ce sont des manifestations variées qui attirent l'attention :

- modification du visage, aspect figé, gêne à la mastication, dysphagie, hypersialorrhée, dystonie;

- troubles de l'écriture,

- modifications psychiques, à la source de problèmes familiaux et scolaires.

L'examen clinique objective des signes de type extra pyramidal, rigidité qui se manifeste d'abord lors des mouvements volontaires qu'elle contrarie ; devenant plus tard permanente. La démarche devient incertaine ; les mouvements automatiques disparaissent.

Le tremblement est fréquent, il est intentionnel.

Les convulsions, l'atteinte pyramidale sont exceptionnelles.

En l'absence de traitement, l'évolution se faisait vers l'impotence complète et la mort.

Dès que le traitement est institué, peut survenir une aggravation brutale des signes neurologiques (4 malades sur 23 adultes et enfants pour la série de STERNLIEB) (63).

- 2 malades sur 3 pour STRICKLAND (72)
- 2 malades sur 5 pour DEISS (20)

Cette aggravation du sujet est assez souvent retrouvée chez les malades ; elle ne semble pas prévisible.

L'âge du sujet n'a pas d'importance, ni semble-t-il la gravité de la maladie, ni sa durée d'évo-

-lution. La dose initiale de PENICILLAMINE ne semble pas influer encore qu'une dose trop forte, 3 g/jour, puisse être responsable de l'aggravation d'un des malades de STRICKLAND (72).

STERNLIEB (63) conseille un arrêt de la thérapeutique pendant trois semaines et sa reprise, qui s'est faite sans ennuis chez ses malades.

Ces complications ne sont pas à mettre sur le compte d'une toxicité du chélateur, mais elles seraient plutôt en rapport avec une brusque mobilisation des stocks de cuivre. On a d'ailleurs décrit des incidents identiques avec le B.A.L. (82).

Quoi qu'il en soit, presque tous les malades atteints ont eu une amélioration de leurs signes neurologiques.

La date d'apparition de l'amélioration des signes est difficile à chiffrer ; généralement quelques mois, rarement plus de neuf mois (9, 37). Les signes psychiques ou psychiatriques semblent beaucoup plus lents à régresser, si toutefois il régressent (37). Par contre, DEISS (20) signale une rétrocession en trois mois chez un de ses malades (psychose agressive) et STERNLIEB (63) une amélioration des signes psychiatriques chez tous ceux qui en présentaient.

Des tentatives d'arrêt du traitement se soldent par une reprise constante des signes neurolo-

-giques (37).

Chez beaucoup, l'amélioration est incomplète. Ainsi, le malade de GOLDSTEIN (30), qui avait six ans d'évolution lors du début du traitement et un tableau clinique très riche, conserve après deux ans de traitement "un aspect général de maladie de PARKINSON" bien que le tremblement ait été considérablement amélioré.

Le malade de VACHON et coll. (81), sous PENICILLAMINE de 16 à 20 ans, n'a eu qu'une amélioration légère des signes cliniques. Il faut préciser que ce malade a subi à l'âge de 15 ans une anastomose splénorénale qui explique peut-être la très faible amélioration des signes neurologiques ; nous y reviendrons.

D'autres décrivent une normalisation totale ou subtotale des signes neurologiques.

Ainsi, un malade de VACHON (81) dont l'évolution avant traitement avait pourtant été particulièrement longue (début probable de la maladie à six ans, avec le diagnostic d'hépatite ?) a une bonne régression des signes neurologiques.

Un malade de STERNLIEB (60) est subnormal. Deux ans après le début du traitement, il suit une scolarité normale ayant une démarche et une écriture normales.

L'étude de l'écriture est un élément à suivre régulièrement dans la surveillance du malade, elle se normalise le plus souvent.

Parmi les 5 malades de DEISS (20), quatre présentaient des signes neurologiques dont un était grabataire. Les 4 malades qui avaient un tremblement étaient tous indemnes de ce signe après trois ans. La dysarthrie persiste discrètement chez un seul malade sur quatre (mais ceci après treize ans de traitement).

Dans toutes les séries, les décès ne sont, depuis la PENICILLAMINE, plus jamais dûs à la maladie neurologique, à moins que celle-ci ait été exacerbée par une chirurgie porto-cave ou spléno-rénale intempestive.

Nous ne ferons que citer les essais thérapeutiques effectués avec la L-DOPA (2, 52). En effet, les bons résultats obtenus avec ce médicament dans la maladie de PARKINSON ont conduit à tenter son utilisation dans des formes avec signes neurologiques sévères. Il ne s'agit bien sûr pas d'un traitement de fond, mais d'un traitement symptomatique. Les rares résultats publiés sont très inconstants.

EN CONCLUSION

Il semble bien que les signes neurologiques soient très sensibles au traitement.

La plupart des malades sont considérablement améliorés, voire même totalement débarrassés de ces symptômes. Beaucoup de malades mènent une vie normale sur le plan professionnel ou scolaire (9, 63).

- L'EVOLUTION DE LA MALADIE HEPATIQUE

L'équipe du Pr. ALAGILLE a récemment insisté sur le diagnostic des formes hépatiques de maladie de WILSON (48, 54).

Ainsi, il faut rappeler le jeune âge habituel des malades. La plupart des malades rapportés (9/10) présentaient une cirrhose, que celle-ci se présente primitivement sous le masque d'une cirrhose post-hépatique, sous celui d'une hépatite chronique active avec même éventuellement découverte d'un Antigène Australia qui rend plus trompeur le tableau présenté, ou sous le masque d'une hypertension portale.

L'éventualité d'un accident hémolytique transitoire est rappelé.

Quelques éléments paracliniques peuvent plaider en faveur du diagnostic, ainsi l'abaissement des différents facteurs du complexe prothrombique, y compris la pro-accélérine, font évoquer une cause métabolique, l'association, bien que rare, de signes de tubulopathie et d'une fibrose portale à l'examen histolo-

-gique, la baisse ou la non élévation des alpha-2-globulines sont des arguments de valeur.

Nous allons voir que les résultats que l'on peut attendre du traitement sur les signes hépatiques sont moins constants que les résultats sur les autres signes de la maladie.

Il faut noter que dans la littérature, le diagnostic a souvent été fait tardivement, généralement lorsque les signes neurologiques sont apparus.

Les observations où le diagnostic a été porté précocément, avant même l'apparition des signes neurologiques, devant un tableau d'atteinte hépatique pure, sont malheureusement très rares.

Ainsi, l'on n'est guère étonné de voir les médiocres résultats du traitement chez ces malades qui présentent une cirrhose décompensée avec ictère, ascite, insuffisance hépatique majeure, et des signes neurologiques sévères chez des malades parfois grabataires.

Les malades de STERNLIEB (62, 63, 66) présentaient tous une atteinte hépatique (25/25) dont six enfants). Deux malades seulement (13 et 10 ans) étaient des formes hépatiques associées à des accidents hémolytiques mais indemnes de signes neurologiques.

Parmi les malades présentant des signes neurologiques et hépatiques :

- 1 malade (16 ans) est décédé d'une insuffisance hépatique, après trois ans de PENICILLAMINE, malgré une disparition initiale des oedèmes et de l'ascite ;

- 2 adultes sont décédés dans les mêmes circonstances ; une diminution de la fibrose est notée chez plusieurs sujets.

- 1 enfant, qui avait une hépatomégalie isolée, a un foie de volume normal après 18 mois de traitement.

- Une diminution considérable du cuivre hépatique est notée chez les 5 malades pour lesquels ce dosage à été fait ; nous y reviendrons.

- Les minimes altérations notées chez un malade de $3\frac{1}{2}$ ans n'ont pas progressé à l'âge de 7 ans.

Pour STILLHARTH (71), un malade qui présentait comme seules anomalies des perturbations biologiques (transaminases élevées) a un état inchangé après neuf mois de PENICILLAMINE, mais le recul est très court.

GOLDSTEIN (30) rapporte 7 cas dont un seul enfant : évolution très longue (découverte à 11 ans, traitement à 17 ans), qui présente un tableau clinique riche avec signes neurologiques, anneau de Kayser Fleischer, hépato-splénomégalie, oedème ascite, tests de floculation positif et cirrhose vérifiée histologiquement. Après deux ans et huit mois de PENICILLAMINE, hépato-splénomégalie et oedèmes sont inchangés, seuls les tests de floculation sont discrètement améliorés.

Parmi les adultes étudiés, l'un est décédé d'insuffisance hépatique un an après le diagnostic, mais avec un traitement très irrégulier ; un autre, n'a plus ni ascite ni ictère après seulement 4 mois de traitement conservant cependant une hépato-splénomégalie inchangée.

Pour cet auteur, il semble que l'ictère, l'ascite, les oedèmes soient les seules anomalies en rapport avec l'atteinte hépatique qui aient été modifiées.

Le malade de HERRING (37) a gardé son hépatomégalie, mais là encore, la durée du traitement par la PENICILLAMINE n'est que de neuf mois.

Pour DEISS (20), la splénomégalie a régressé chez ses trois malades.

Parmi les malades de VACHON (81), un sujet a conservé un foie normal (clinique, biologie, histologie) après six mois d'évolution d'une forme neu-

-rologique pure, un autre conserve comme seule anomalie des tests de floculation positifs après neuf ans de traitement avec histologie hépatique subnormale.

Par contre, un autre malade, présentant une cirrhose au moment du diagnostic ne semble pas bénéficier d'une amélioration sur le plan hépatique.

Une observation de STURE FALKMER (74), intéressant une fillette de 11 ans, montre un effet inespéré de la PENICILLAMINE. Lors du diagnostic, la malade présentait hépatomégalie, ascite-oedèmes et histologiquement un aspect de cirrhose. Après 27 mois de PENICILLAMINE, l'examen est normal ; l'histologie hépatique est normale. Cette observation montre donc que, un aspect même très avancé d'atteinte hépatique, est susceptible de guérison.

L'hypertension portale est très souvent rencontrée dans la maladie de WILSON. Elle est même assez souvent révélatrice de la maladie. Les hypertensions portales latentes sont découvertes chez de nombreux Wilsoniens porteurs d'une splénomégalie, associée ou non à une hépatomégalie. Des hémorragies digestives révélatrices, récidivantes et parfois même fatales, sont souvent rencontrées. Il n'est pas exceptionnel de retrouver chez certains malades des signes d'hypersplénisme (5, 65, 81).

La recherche de maladie de WILSON, s'impose devant tout sujet jeune qui présente une hypertension portale, d'autant plus que la thérapeutique en sera radicalement modifiée.

- Ainsi, le malade de BOUDIN (6) est décédé un an après l'intervention pour dérivation porto-cave de coma hépatique.

STERNLIEB (64) rapporte 24 sujets ayant saigné par rupture de varices oesophagiennes, dont 12 enfants.

Parmi les 12 enfants :

- 4 ont eu une anastomose porto-cave ; les 4 sont décédés (2, d'insuffisance hépatique ; 2 par détérioration neurologique, un des deux n'avait pas de signes neurologiques avant l'anastomose).

- 1 a eu une gastrectomie polaire supérieure et est décédé d'hémorragie récidivante.

- 5 ont eu une spléno-rénale :

.- 3 sont décédés de détérioration neurologique (1'une retardée quatre ans après anastomose)

.- 1 était vivant lors de la publication, mais très dégradé sur le plan neurologique (4 ans de recul)

.- 1 va bien après 5 ans de recul et sous PENICILLAMINE.

- 2 n'ont pas été opérés et sont décédés :

.- l'un, d'hémorragie récurrente après huit ans d'évolution ;

.- l'autre, d'insuffisance hépatique.

Sur seize cas colligés par VACHON (81) dans la littérature incluant des adultes et des enfants et comportant 13 splénectomies isolées et 3 anastomoses spléno-rénales, on trouve :

- 2 décès post-opératoires ;

- 4 décès dans un délai d'un an (dont le cas de Pépin) ;

- 8 fois, apparition de signes neurologiques en post-opératoire chez des malades jusque là indemnes (dans des délais de six jours à un an).

- 2 résultats moins mauvais (?)

.- Signes nerveux : dix ans après splénectomie ;

.- Décès : six ans après spléno-rénale d'hépatite à Antigène Australia (?)

Dans le service du Pr. ALAGILLE (48), un enfant de 12 ans présente une hématémèse qui amène à découvrir une hypertension portale sévère et à pratiquer sans diagnostic précis une dérivation spléno-rénale.

Au décours de celle-ci, apparition de signes neurologiques qui font poser le diagnostic de maladie de WILSON, confirmé par la découverte d'un anneau de Kaiser Fleischer. Décès onze mois après l'intervention dans un tableau de déchéance neurologique et d'insuffisance hépatique malgré 4 mois de traitement par la D-PENICILLAMINE.

On voit donc les résultats catastrophiques des interventions chirurgicales pratiquées dans le but de réduire une hypertension portale chez le malade présentant une maladie de WILSON.

De tels faits suggèrent (64) que le cuivre, séquestré en grande quantité par le foie, s'échappe à la faveur de l'intervention pour gagner le système nerveux central et provoquer son effet toxique. Il est vrai qu'il faudrait aussi penser que la rate a un rôle identique de séquestration puisque la splénectomie semble suivie des mêmes effets catastrophiques.

Cependant, parmi les malades opérés, la plupart l'ont été soit sans diagnostic précis pré-opératoire, et par le fait, sans PENICILLAMINE en pré-opératoire ; soit en urgence et de même sans chélateur efficace avant l'intervention. On peut se demander si une chélation correcte de plusieurs années, qui

aurait éliminé tout l'excès de cuivre de l'organisme, n'éviterait pas les complications neurologiques post-opératoires.

Nous avons relevé dans la littérature deux observations (64) ayant eu une thérapeutique chélatrice suffisante.

L'un des malades a reçu cinq ans de PENICILLAMINE avant son anastomose porto-cave,avec un recul d'un an dix mois, il allait bien.

L'autre, qui avait reçu quatre ans de PENICILLAMINE avant l'anastomose porto cave, est décédé douze jours après au cours d'une réintervention pour thrombose de l'anastomose.

Bien sûr, ces cas sont trop isolés pour en tirer des conclusions, mais on peut se demander si une thérapeutique chélatrice de plusieurs années, dont l'efficacité serait contrôlée par le dosage du cuivre hépatique, par ponction biopsie, n'autoriserait pas à prendre le risque d'une dérivation chez un malade que menacerait une hypertension portale sévère.

De toute façon, il faut se fixer comme une règle impérative de ne jamais pratiquer de chirurgie de dérivation porto-cave (ou de splénectomie) sans avoir éliminé avec certitude la maladie de WILSON et ceci devant toute hypertension portale du sujet jeune même isolée.

Il faut citer deux observations : l'une, de VACHON (81) ; l'autre, de LYGREN (50), où l'évolution de la maladie s'est terminée par un hépatome et le décès du malade. Il peut s'agir d'une association fortuite. On peut cependant se demander si le traitement augmentant la durée de vie de ces malades ne rendra pas cette complication plus fréquente.

Récemment, GRAND (32) rapportait trois cas qui ont eu une biopsie hépatique avant traitement et une autre biopsie deux à sept ans après le début de la PENICILLAMINE :

- La fibrose a régressé nettement une fois ;
- la fibrose a régressé moins nettement deux fois ;
- L'inflammation a régressé trois fois.

Aucun des trois malades n'a eu de restitution complète.

EN CONCLUSION :

- Si quelques observations, nous l'avons vu, permettent une guérison totale (?) d'une cirrhose évoluée, le plus souvent, une atteinte hépatique majeure n'est susceptible que d'une régression limitée.

L'ictère, l'ascite, les oedèmes sont les symptômes les plus souvent améliorés, de même, dans une fréquence moindre, la splénomégalie. L'hépatomégalie régresse, mais disparaît rarement.

- Sur le plan biologique, il existe souvent une amélioration des fonctions hépatiques. Cependant des anomalies persistent le plus souvent (positivation des tests de floculation notamment).

- L'hypertension portale du sujet jeune doit toujours faire rechercher une maladie de WILSON. Dans ce cas, la chirurgie est formellement contre-indiquée tout au moins avant plusieurs années de traitement.

- Plus le malade est vu tôt et de préférence, avant que ne s'installent les signes de cirrhose, plus on a de chances de guérison. Ceci plaide en faveur du diagnostic le plus précoce possible de maladie de WILSON devant tout hépatopathie du sujet jeune, même en l'absence de signes neurologiques.

- EVOLUTION DES SIGNES OCULAIRES

C'est l'anneau vert péricornéen de Kaiser Fleischer qui constitue la principale lésion oculaire de la maladie de WILSON. Une cataracte "en fleur de Tournesol" est une lésion exceptionnelle.

Cette lésion a, avant tout, un intérêt diagnostic. Elle est presque constante dans les Wilsons avancés. Elle est beaucoup plus rare au début ; de toute façon, l'anneau de Kaiser Fleischer doit toujours être recherché soigneusement à la lampe à fente. Sa présence est exceptionnelle avant sept ans.

Quel que soit le stade évolutif, cette anomalie n'altère pas la vision. C'est donc uniquement comme témoin de la surcharge en cuivre de l'organisme que l'on s'attache à rechercher sa disparition sous traitement. Il s'agit d'un dépôt de cuivre dans la membrane de Desmet.

L'anneau de Kaiser Fleischer disparaît d'abord au milieu et sur les côtés, en laissant deux croissants, supérieur et inférieur, qui disparaîtront en dernier (63, 76).

Pour les malades de STERNLIEB (63), l'anneau était présent chez 25 patients. Il a disparu chez 9 malades, très nettement diminué chez 7 malades, au cours du traitement.

Les signes oculaires ne sont pas apparus chez les malades qui en étaient indemnes en début de traitement.

L'anneau de Kaiser Fleischer semble assez sensible au traitement. Certes, VACHON (81) cite un malade chez lequel quatre ans de PENICILLAMINE n'ont pas modifié les signes oculaires, mais l'évolution de la maladie avant traitement était très longue (14 ans).

La plupart des auteurs, qui tiennent compte de ce symptôme dans l'évolution, signalent une disparition assez rapide (76), au minimum onze mois pour la malade de STURE FALKMER (74), un an pour BOUDIN (6), au maximum quatre ans pour un autre malade de VACHON (81), le plus souvent dix huit mois à deux ans (SCHEINBERG) (62)

Beaucoup notent une disparition incomplète avec un recul de dix huit à vingt quatre mois (30, 62, 73).

DEISS, sur une série de 5 adultes et enfants (20), note une disparition totale ou subtotale chez tous les sujets en quatre à sept ans.

EN CONCLUSION

Si, pour STERNLIEB (63), il n'y a aucun parallélisme entre la disparition de l'anneau et un quelconque paramètre clinique ou biologique, si la date de sa

disparition est imprévisible, il semble bien cependant que ce symptôme soit exceptionnellement résistant au traitement et qu'on puisse, après deux ans de PENICILLAMINE, espérer raisonnablement sa disparition ou sa nette diminution.

LES AUTRES MANIFESTATIONS DE LA MALADIE

- Manifestations rénales (tubulopathie) ou endocriniennes (gynécomastie (37), aménorrhée), ou ostéo-articulaires, ou exceptionnelles anomalies glucidiques.

Ces manifestations sont rares (surtout pour les trois dernières), ou rarement graves. Ce ne sont jamais elles qui conditionnent le pronostic, leur évolution est rarement étudiée, leur pathogénie mal comprise.

Il semble bien que les manifestations tubulaires soient le plus souvent rapidement normalisées par le traitement (78).

Récemment, on a décrit la normalisation d'un diabète sucré après un an de PENICILLAMINE (45).

EVOLUTION DES SIGNES BIOLOGIQUES

- LA CUPRURIE

Beaucoup plus intéressantes sont les variations de la cuprurie au cours du traitement, la tendance générale étant une diminution au cours du traitement.

Nous avons vu le remarquable effet de la PENICILLAMINE sur l'élimination du cuivre urinaire en

début de traitement. (20, 30, 37, 39, 61, 62, 72, 74, 82).

La cuprurie des 24 heures est volontiers multipliée par huit ou dix dépassant souvent 3 000 voire 4 000 gammas/24 heures.

La plupart des auteurs (30, 37, 72, 74) s'accordent à penser que sous régime pauvre en cuivre (800 à 1 000 gammas/24 heures), l'élimination de cuivre reste élevée pendant environ un an. C'est souvent vers un an que la cuprurie atteindra 1 000 gammas environ, l'élimination n'étant alors que le reflet des apports journaliers.

HERRING (37) observe une diminution de la cuprurie après huit mois de traitement. En doublant la dose de PENICILLAMINE, on arrive à une petite augmentation de la cuprurie.

DEISS, (20), qui a un long recul - neuf à treize ans - démontre l'efficacité de la PENICILLAMINE après neuf ans de traitement chez un de ses malades. En effet, il maintient pendant neuf ans une cuprurie à environ 1 000 gammas (identique aux apports). A ce moment, l'arrêt du traitement est suivi en 48 heures d'une chute de l'élimination à 22 et 85 gammas par jour, et d'une remontée lors de la reprise thérapeutique. On comprend donc qu'un arrêt de la thérapeutique à ce stade entraînerait une nouvelle accumulation de cuivre dans l'organisme.

Lors de la reprise thérapeutique, après quelques jours d'arrêt, on assiste le plus souvent (30, 37, 62, 74) à un rebond, l'élimination de cuivre augmentant pendant quelques jours. Cependant, il semble bien que l'excès de cuivre éliminé pendant ces quelques jours soit identique à celui que l'on avait dû éliminer pendant la période d'arrêt.

Il n'y a donc pas d'intérêt à faire des traitements discontinus.

- EVOLUTION DE LA CAERULOPLASMINE

Pour certains (63) malades qui n'avaient pas de caeruloplasmine détectable, ce taux est resté nul pendant toute la durée de l'évolution. Par contre, d'autres, qui avaient un taux bas mais mesurable de caeruloplasmine, ont vu leur chiffre augmenter discrètement. Chez une patiente, cette augmentation coincidait avec une grossesse ; chez une autre, avec une infection ; chez un troisième, avec l'administration d'oestrogènes.

Quoi qu'il en soit, les variations de la caeruloplasmine n'ont pas d'intérêt pour suivre l'évolution de la maladie.

D'ailleurs, le déficit en caeruloplasmine n'est qu'un témoin de la maladie et non pas sa cause. Toutes les tentatives thérapeutiques par perfusion de cette protéine ont été des échecs (61).

- CUIVRE SANGUIN :

Là aussi, les diminutions sont les plus fréquentes, sans aucun parallélisme clinique (37, 63, 71).

Des élévations sont possibles en cas de nécroses hépatiques récentes avec hémolyse intra-vasculaire (54).

Il semble bien qu'un à trois ans soient nécessaires pour éliminer l'excès de cuivre de l'organisme et qu'ensuite le traitement soit indispensable pour entraîner une élimination au moins égale aux apports et la cuprurie ainsi maintenue aux environs de 1 000 gammas par jour, au besoin en augmentant les doses de PENICILLAMINE.

EVOLUTION DU CUIVRE HEPATIQUE

C'est STERNLIEB et SCHERNBERG (63) qui ont le mieux étudié l'évolution du cuivre hépatique sous traitement.

Chez cinq malades, ils ont pu pratiquer des biopsies après plusieurs années de traitement.

Les résultats étaient les suivants :

	AVANT TRAITEMENT	1 AN DE TRAITEMENT	2 ANS DE TRAITEMENT	3 ANS DE TRAITEMENT	4 ANS DE TRAITEMENT
n°) 1	1 092	944			696
n°) 2	971			146	
n°) 3	1 561		586		
n°) 4	463		170		
n°) 5	926		756		

Chiffres donnés en gammas de cuivre par gramme de foie "sec" (STERNLIEB considère comme anormal un chiffre de cuivre hépatique supérieur à 250 gammas par gramme de foie sec.).

Les patients 1, 3, 5 étaient des malades asymptomatiques et l'on voit qu'après plusieurs années de traitement (4 ans pour le patient n°) 1) l'excès de

cuivre n'est toujours pas totalement éliminé.

Le malade n°) 2 était un enfant de 13 ans à forme hépatique pure.

Le malade n°) 4, une forme complète évoluant depuis 14 ans.

On voit donc qu'il n'existe pas de parallélisme entre la qualité de la chélation du cuivre hépatique et l'ancienneté et/ou la gravité de la maladie (28).

Le patient n°) 4 est la démonstration d'un fait souvent décrit ; les sujets qui ont des formes généralisées avec signes neurologiques ont souvent une concentration de cuivre hépatique plus faible que ceux qui ont des formes hépatiques pures (voir tableau).

Ces constatations prouvent la remarquable efficacité du traitement chélateur sur l'élimination du cuivre du tissu hépatique (puisqu'après deux et trois ans, deux malades ont un chiffre normal), mais elles ne permettent pas de tirer des conclusions pronostic sur son efficacité en fonction de critères cliniques ou évolutifs.

Ces faits sont, de toute façon, un argument pour des traitements très prolongés.

TRAITEMENT DES SUJETS ASYMPTOMATIQUES

Maladie familiale, autosomique récessive fréquence du gène 1/200), la maladie frappe en théorie 25 % de la fratrie sous forme homozygote et 50 % sous forme hétérozygote.

Ces sujets hétérozygotes sont phénotypiquement normaux et le resteront toute leur vie.

Cependant, lorsque le diagnostic de maladie de WILSON est posé, c'est souvent malheureusement devant un tableau clinique riche où les signes neurologiques s'associent à une atteinte hépatique sévère, Nous avons vu les possibilités thérapeutiques qu'offrait une maladie de WILSON traitée suffisamment tôt.

STERNLIEB et SCHEINBERG surtout se sont attaché (43, 67, 68, 69) à différencier les hétérozygotes totalement indemnes des homozygotes en phase préclinique.

Le dosage de la caeruloplasmine constitue un bon examen de départ permettant d'éliminer les sujets à taux de caeruloplasmine supérieur à 200 mg/litre. Ils ne sont sûrement pas homozygotes pour la maladie (les rares sujets Wilsoniens à caeruloplasmine normale ont un tableau clinique riche : hémolyse ou insuffisance

hépatique sévère).

Cependant, un taux bas de caeruloplasmine n'est pas suffisant pour poser un diagnostic de maladie de Wilson chez un sujet cliniquement normal.

Des sujets hétérozygotes pour la maladie de WILSON, mais sains, ont parfois un taux de caeruloplasmine effondré (20 % selon STERNLIEB) - (une démonstration supplémentaire du caractère contingent de l'hypocaeruloplasminémie dans la maladie de WILSON).

Le seul moyen de séparer les homozygotes des hétérozygotes à caeruloplasmine basse est le dosage du cuivre hépatique après ponction biopsie.

Les sujets normaux ont pour ces auteurs des chiffres de cuivre inférieurs à 100 gammas/gramme de tissu sec et les homozygotes ont des valeurs toujours supérieures à 250 gammas/gramme (voire 2 000 gammas/g).

L'examen histologique retrouve souvent des lésions hépatiques chez ces malades cliniquement sains (noyaux bourrés de glycogène ou même stéatose sans ou avec fibrose).

Il est à noter que des concentrations élevées en cuivre hépatique ont été retrouvées dans d'autres cirrhoses (68), mais ces sujets n'ont ni déficience en caeruloplasmine ni hypercuprurie.

STERNLIEB, en 1963 (68), rapporte huit malade observés jusqu'à six ans sous traitement. Ils sont restés indemnes de signes de la maladie.

D'autres avaient, avant, rapporté 4 sujets asymptômatiques et non traités, tous décédés en cinq ans.

En 1968, les mêmes auteurs (67) rapportent 53 patients totalement asymptômatiques âgés de 15 mois à 31 ans.

- 42 seulement de ces patients ont pu bénéficier du traitement (régime pauvre en cuivre et PENICILLAMINE chaque jour). Ils sont tous restés asymptômatiques.

Durant une période de 142 patients/année, une estimation basée sur l'histoire de 121 malades présentant des signes cliniques de WILSON suggère que durant cet intervalle, au moins 8 malades sur 42 auraient développé des signes cliniques.

Chez ces malades, les taux de cuivre hépatique en début de traitement s'échelonnaient de 400 gammas à 1 800 gammas par gramme de foie sec.

Des ponctions itératives après trois ans de traitement ont montré chez quelques malades des chiffres encore élevés de cuivre (bien qu'inférieurs aux chiffres du début), ce qui est un argument pour continuer le traitement.

Comme nous l'avons vu, les sujets asymptômatiques ont souvent des concentrations hépatiques de cuivre plus élevées que les sujets avec symptômes neurologiques (67).

- 36 sujets asymptômatiques :

Concentration hépatique Cu moyenne : 983 gammas/gramme,

- 21 sujets avec signes neurologiques majeurs :

Concentration moyenne : 492 gammas/gramme (différence hautement significative).

Il est possible que les dommages neurologiques n'apparaissent qu'après que la capacité de captation du foie ait été saturée.

La gravité de la maladie, les effets remarquables du traitement chélateur administré chez les sujets encore asymptômatiques autorisent à administrer à ces malades un traitement prolongé bien que la décision soit lourde de conséquences : astreinte à un traitement prolongé, de prix élevé et non dépourvu de risques.

Cependant, il semble indispensable de laisser ces malades sous PENICILLAMINE leur vie durant permettant ainsi une élimination journalière de cuivre urinaire voisine de 1 000 gammas, montant des apports d'un régime pauvre en cuivre (26).

La gravité de cette décision impose une certitude absolue du diagnostic qui devra chez les sujets asymptômatiques être étayée par deux éléments :

- Caeruloplasmine inférieure à 200 mg par litre ;

- Cuivre hépatique supérieur à 250 gammas par gramme de foie sec.

Le diagnostic de la maladie ne pouvant être fait avant l'âge de six mois où le nourrisson normal peut avoir des valeurs transitoirement très élevées de cuivre hépatique.

COMPLICATIONS DU TRAITEMENT PAR LA PENICILLAMINE

Les complications du traitement par la PENICILLAMINE sont nombreuses, soit très fréquentes comme les réactions d'intolérance, mais peu graves ; soit très sévères, comme lupus et néphropathie, mais alors assez rares.

Nous étudierons les complications de la PENICILLAMINE administrée pour maladie de WILSON, mais les mêmes anomalies sont constatées dans les autres indications du traitement (polyarthrite rhumatoïde, cystinurie, intoxications par les métaux lourds ..., sclérodermie, porphyrie, cryoglobulinémie ...).

- COMPLICATIONS ALLERGIQUES ET CUTANEES

1°) - COMPLICATIONS DE TYPE ALLERGIQUE

Ce sont les complications précoces et de loin les plus fréquentes.

Elles apparaissent après quelques jours ou quelques semaines de traitement (20, 30, 37, 58, 73).

Il s'agit d'un rash érythémateux, qui peut avoir un aspect morbilliforme (58) ou urticarien (63).

Il est souvent fébrile (20, 30, 37, 58, 63), prurigineux (63).

Son évolution est simple, disparaissant en quelques jours spontanément (4, 58) ou sous l'influence de corticoïdes ou d'antihistaminiques.

Ailleurs, il ne régresse qu'à l'arrêt du traitement, pouvant récidiver à une reprise thérapeutique. Un malade de GOLSTEIN (30) est ainsi décédé, privé de la PENICILLAMINE à laquelle il semblait intolérant.

Pour STERNLIEB (63), ces complications précoces ont été rencontrées chez six malades sur trente trois (dont 2 enfants sur 6). Ces enfants ont eu en même temps des polyadénopathies avec fièvre et hyperéosinophilie. L'arrêt du traitement a entraîné un arrêt rapide des signes.

GOLDSTEIN (30) les a rencontrées chez 4 malades sur 6.

DEISS (20) a observé ces manifestations initiales chez 3 malades sur 5 avec en plus une leucopénie.

Ces complications semblent extrêmement fréquentes atteignant le tiers, peut-être plus, des malades traités. Nous avons vu (30) que ces complications peuvent être dramatiques si elles empêchent la reprise du traitement.

Chez les sujets qui restent intolérants à la reprise thérapeutique qui suit un arrêt de quelques jours, STERNLIEB (63) a proposé l'attitude suivante :

- PREDNISONE, 40 mg, pendant quelques jours,
- Réintroduction de la PENICILLAMINE en commençant à 50 mg, en augmentant progressivement et en diminuant les corticoïdes selon la tolérance clinique.

5 de ses malades ont tous bénéficié du traitement. Chez un sujet, les corticoïdes ont dû être donnés pendant trois mois en raison d'une leuco-neutropénie persistante.

Un malade du service (Observation n°) 3) a bénéficié avec succès de la même conduite thérapeutique.

Une sensibilité croisée avec la PENICILLINE, évoquée par STERNLIEB, n'est pas retrouvée dans les autres observations.

2°) - COMPLICATIONS TARDIVES

Elles sont isolées ou dans le cadre d'un lupus érythémateux (étant donné la rareté des observations, nous n'avons pas séparé les enfants des adultes).

- Complications cutanées :

Elles sont rares.

.- Etat de sécheresse de la peau du visage avec desquamation de siège frontal ou naso-labial disparaissant sans arrêt du traitement (63) ; rare, uniquement mentionnées par STERNLIEB.

.- Plus graves sont les lésions qui semblent correspondre à une certaine fragilité cutanée. Six malades sur trente trois dont un enfant pour STERNLIEB (63).

Elles siègent aux points de pression ou sur les proéminences osseuses (genoux, épaules, coudes, orteils) (58, 63).

Ce sont souvent des lésions bulleuses ou vésiculeuses, contenant du sang (63), des aspects en grain de millet, des papules pourpres, parfois un aspect lichénoïde (13) ou xanthomateux (40).

Elles guérissent spontanément en laissant des cicatrices pigmentées.

Ces lésions hémorragiques surviennent en dehors de toute anomalie de la coagulation décelable.

- Les complications muqueuses sont très rares :

On a décrit :

.- des gingivo-stomatites avec ulcérations rapides (58, 77) ;

.- des localisations génitales : (58) du vagin ou de la vulve. Ces lésions peuvent guérir malgré la poursuite du traitement (1 observation de RAMBAUD et coll.).

- Des complications unguéales ont été décrites : (77) "Stries de leuconychie, effritement du bord libre de l'ongle prédominant sur la couche dorsale avec (sur certains doigts) quasi disparition de l'ongle".

3°) - LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINE

Voir tableau IV.

A notre connaissance, trois observations de Lupus ont été décrites en détail dans le cadre d'une maladie de WILSON. (7, 10, 58).

TABLEAU IV

Les lupus érythémateux observés dans la littérature

Auteurs	Boudin (7)	Caille (10)	Rimbaud (58)
Dose Pénicillamine (g/24 h)	1	3	0,8 — 3
Durée du tràitement	18 mois	15 mois	6 ans
Age (années)	20	12	18
Sexe	F	F	F
Arthralgies ou arthrite	±	+	+
Localisation de l'atteinte			
Rein	+	0	
Muscle		+	0
Peau	+ +	+	0
Coeur		+	0
Poumon			+
Plèvre		+	
Fièvre (°C)	38	38	
V.S. mm 1/2° h	30/65	12/	
Cellules L. E.	+	0	+
Anticorps anti-noyau	1/1000	+	1/64
" anti-ADN		-	1/64
Waler-Rose	-	-	
EVOLUTION	Favorable	Favorable	Favorable

D'autres ont été mentionnées : WALSHE (2 observations), 1 par MIROUZE, 1 autre par BOUDIN, auxquelles s'ajoutent deux observations de lupus induit par la PENICILLAMINE dans le cadre d'une cystinurie et deux autres dans une polyarthrite rhumatoïde (17).

Ces observations intéressent toutes des femmes (1 homme dans les 2 malades traités pour cystinurie).

Le tableau clinique est relativement modeste, l'atteinte rénale toujours absente, la vitesse de sédimentation peu accélérée, la biologie dissociée.

Le pronostic a toujours été bon sur le plan de la maladie lupique (encore que le recul soit insuffisant), mais privant le malade du seul traitement efficace pour son WILSON, il reste à long terme très mauvais.

HARPEY et Coll. (33) montrent une inhibition de la migration des leucocytes de la malade (observation de BOUDIN) en présence d'ADN d'une part et de D-PENICILLAMINE d'autre part, permettant d'évoquer une double sensibilisation cellulaire à l'égard de l'ADN et de la D-PENICILLAMINE.

4°) - LA PATHOGENIE DES LESIONS CUTANEO-MUQUEUSES semble faire appel à l'intervention de la PENICILLAMINE sur le métabolisme du tissu conjonctif (34, 35, 40, 41, 46).

Cette action n'est pas en rapport avec la perte de cuivre : chez le Rat, une carence alimentaire en cuivre ne modifie pas le conjonctif (40), mais la PENICILLAMINE augmente le collagène soluble ou faiblement polymérisé (35), peut-être en provoquant l'accumulation d'une élastine anormale, et en empêchant l'inhibition des collagénases.

5°) - LA PATHOGENIE PROPOSEE exclue la carence en cuivre pour retenir seulement l'action de la PENICILLAMINE, pourtant dans quelques observations, les lésions cliniques observées sont assez proches de celles qui ont été décrites par carence expérimentale en cuivre.

Ainsi trois observations d'élastosis perforans serpiginosa ont été décrites par PASS (57) chez trois sujets recevant de la PENICILLAMINE depuis dix à quinze ans.

De même, CHARLEBOIS (12) rapporte une anomalie de la peau proche de celle rencontrée dans la maladie de EHLER DANLOS, après un traitement prolongé par la PENICILLAMINE. Dans ces observations, il est difficile de faire intervenir le rôle d'une carence globale de l'organisme en cuivre, ces malades, surtout celui de CHARLEBOIS, ayant encore des stocks de cuivre probablement importants.

Par contre, dans l'observation de MYOLNEROD (53), il s'agit d'un nouveau-né atteint d'une ma-

-ladie cliniquement identique à la maladie d'EHLERS DANLOS et dont la mère recevait 2 grammes par jour de PENICILLAMINE pour une cystinurie. Dans ce cas, il n'est pas impossible qu'une carence en cuivre chez cette femme, dont les stocks avant traitement devaient être normaux, se soit installée sous l'effet du chélateur.

- COMPLICATIONS RENALES

Elles sont très rares, puisque neuf observations ont été décrites, tout au moins dans le cadre du traitement d'une maladie de WILSON (1, 8, 25, 70, 83). (Etant donné la rareté des observations, nous n'avons pas dissocié les enfants des adultes).

L'on sait que dans la maladie de WILSON le rein est atteint par le processus pathologique ; et avant traitement, on peut retrouver hyperamino-acidurie sans hyperamino-acidémie, glycosurie, hyperphosphaturie et hyperuraturie.

Dans tous les cas, l'urée est normale, une très discrète protéinurie est souvent retrouvée avant tout traitement, fait dont il faudra tenir compte pour la surveillance ultérieure (2 des 7 malades de BOUDIN (8))

Les biopsies rénales pratiquées dans des maladies de WILSON avant traitement sont soit normales, soit discrètement pathologiques (aplatissement de l'épithélium du tube contourné proximal - dégénérescence focale de l'épithélium tubulaire). De toute façon, ces malades sont toujours indemnes de lésions glomérulaires.

L'intervalle entre le début de la PENICILLAMINE et l'éclosion du syndrome néphrotique est très variable : 2 $\frac{1}{2}$ mois à 5 ans.

Le début est soit insidieux, soit foudroyant avec dans un cas (Yonis Karp) décès en 48 h. dans un tableau d'anurie.

Il n'y a pas de relation entre la dose et l'apparition du syndrome (0,50 g/jour pour un enfant de 8 ans dans le cas le plus grave), pas plus qu'avec la présence de signes d'intolérance en début de traitement.

Les signes cliniques sont ceux du syndrome néphrotique habituel, plus ou moins intense, depuis le discret oedème jusqu'à l'anasarque. Le syndrome biologique est le plus souvent typique.

Chez 4 malades, l'atteinte rénale a guéri avec le seul arrêt du traitement,

chez trois autres, sous corticothérapie, l'évolution a été favorable.

2 sont décédés, l'un d'une complication possible de la corticothérapie (hématémèse foudroyante chez un malade qui avait une cirrhose) ; l'autre d'une anurie ;

Chez deux malades (FELLERS, RUBINSTEIN), une reprise de la protéinurie et des oedèmes a été constatée après (1 et 6 semaines) la reprise de la DL PENICILLAMINE. Mais, chez deux malades (POLLAK, RUBINSTEIN), le remplacement de la DL PENICILLAMINE par la D PENICILLAMINE n'a pas été suivi de rechute.

Enfin, trois biopsies rénales ont retrouvé deux fois une glomérulo-néphrite focale.

Pour STERNLIEB (70) et BOUDIN (8), c'est la DL PENICILLAMINE qui est responsable du syndrome néphrotique alors que la D PENICILLAMINE semble sans danger. Les deux observations de POLLAK et RUBINSTEIN citées par STERNLIEB semblent confirmer ce fait ; d'autre part, aucun cas de cette complication n'a été rapporté depuis qu'aux Etats-Unis on utilise la forme D-PENICILLAMINE.

Cependant, une publication de ROSENBERG (59) est venu contredire ce fait en rapportant trois cas de syndrome néphrotique avec glomérulo-néphrite focale à la ponction biopsie apparus dans des cystinuries traitées par la D PENICILLAMINE (sans jamais de forme DL). De même que l'observation de WALSHE (83) où le malade n'avait reçu que de la D PENICILLAMINE.

Quoi qu'il en soit, il semble prudent de n'employer actuellement que le Disomère de la PENICILLAMINE (qui est d'ailleurs la forme commercialisée). De toute façon cette complication semble extrêmement rare. Son pronostic est relativement favorable et la crainte de cette complication ne doit pas faire rejeter le traitement par la D-PENICILLAMINE.

TABLEAU V

Les observations de syndrome néphrotique de la littérature

Observation	Age-Sexe (an.)	Pénicillamine (g/24 h)	Durée (années)	Signes du syndrome néphro. Cliniques	biologiques	Traitement Corticoïdes	Evolution
BOUDIN n° 1 (8)	17 M	DL (1)	2/12	Oedèmes Ascite Olygurie	+	+	Décès
BOUDIN n° 2	25 F	DL (1)	2	Olygurie	+	+	Guérison
YONIS-KORP	8 F	? (0,5)	9/12	Anurie	+	0	Décès
FELLERS (25)	16 M	? (1 à 2)	9/12		+	0	Rechute
ADAMS ( )	43 F	? (2)	8/12	Anasarque	+	+	Guérison
HIRSCHAMM	23	DL ?	?		?	0	Guérison
POLLAK in 68	19	DL ?	?		?	+	Guérison
RUBINSTEIN "	34	DL ?	?		?	0	Guérison
WALSHE (83)	15 M	D(0,9 à 1,5)	5 1/2	Anasarque	+	0	2 rechutes

- PENICILLAMINE ET CARENCE EN VITAMINE B_6

Des études expérimentales chez l'animal et chez l'Homme ont montré la présence d'un antagonisme entre la PENICILLAMINE et la vitamine B_6 (23, 42).

Une élévation de l'excrétion urinaire de l'acide Xanthurenic et de la Kynurénine après une dose de charge de tryptophane à été utilisée comme paramètre de l'antagonisme avec la vitamine B_6 (42).

D et DL PENICILLAMINE ont un effet anti-vitamine B_6, mais l'effet de la DL est beaucoup plus important.

Quelques observations de névrite optique ont été décrites lors du traitement d'une maladie de WILSON (31, 79).

Dans l'observation de TU, concernant un malade de 17 ans, une chute de l'acuité visuelle est apparue après trois ans de DL PENICILLAMINE (0,60 à 2 g par jour). La névrite optique est apparue cinq mois après le passage à 2 grammes par jour de PENICILLAMINE, dose peut-être trop forte compte tenu du stade évolutif de la maladie. Les auteurs ont démontré que le malade excrétait un taux normal d'acide xanthurenic en l'absence de PENICILLAMINE et un anormalement haut niveau en présence de la drogue.

Les constatations cliniques et biologiques ont régressé sous vitamine B_6 (100 mg/jour).

Quant à l'observation de GOLDSTEIN (31) le rôle de la PENICILLAMINE dans la genèse de la névrite paraît plus douteux.

Quoi qu'il en soit, le risque théorique, vérifié par quelques rares observations cliniques, conduit certains (42, 63) à recommander l'administration systématique de doses modérées de vitamine B_6 (25 à 50 mg par jour) à tous les malades recevant de la PENICILLAMINE quel que soit l'isomère employé.

STERNLIEB, dont tous les malades ont reçu de la vitamine B_6, n'a jamais observé ces complications.

- COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES

Si la maladie de WILSON est responsable de nombreux désordres hématologiques (18, 19) :

- anémie hémolytique,
- pancytopénie, où le rôle de l'hypersplénisme est souvent important,

la PENICILLAMINE est cause de certaines complications hématologiques.

1°) - ANEMIE :

STERNLIEB (63) a décrit une anémie hypochrome, hyposidérémique, chez trois enfants. Il est difficile de savoir si cette hyposidérémie est dûe à une augmentation des éliminations urinaires de fer en rapport avec l'activité chélatrice de la PENICILLAMINE, qui semble très faible pour ce métal, ou plutôt à des saignements répétés chez des enfants présentant une hypertension portale.

Le même auteur a décrit un cas d'anémie mégaloblastique par carence en acide folique.

Cependant, l'anémie n'a jamais été observée comme manifestation toxique directe.

2°) - LEUCOPENIE

STERNLIEB (63) décrit une accentuation de la leucopénie en début de traitement chez des malades qui avaient splénomégalie et leucopénie avant tout traitement.

Nous avons vu qu'une leucopénie transitoire, n'obligeant pas le plus souvent à arrêter le traitement, est parfois associée aux réactions précoces d'intolérance (20, 63), ou parfois isolée, ou c'est le seul signe anormal.

Des complications plus graves (14) ont été décrites dans le cadre d'un traitement par PENICILLAMINE pour polyarthrite rhumatoïde.

Une agranulocytose s'est développée chez deux malades dans le premier mois de traitement avec déplétion médullaire pour la série granuleuse, une des deux malades est morte de septicémie tandis que l'autre a guéri et n'a pas rechuté à la reprise de la PENICILLAMINE, la dramatique évolution de la première observation pouvant être expliquée par la corticothérapie prolongée que subissait cette malade.

Il semble bien que tous les accidents de type leucopénie soient cependant le plus souvent bénins et généralement précoces dans le mois qui suit le début du traitement (14).

3°) - LIGNEE PLAQUETTAIRE

STERNLIEB décrit trois sujets qui ont eu une thrombopénie, deux de ces malades présentaient une splénomégalie avant traitement ; tous trois ont

également eu une leucopénie et des réactions d'intolérance précoce associées.

L'évolution a toujours été simple répondant bien à l'arrêt du traitement et à la reprise thérapeutique sous corticoïdes et doses progressives comme indiqué plus haut.

Par contre, FAWCET (24) a décrit, dans le cadre d'une cystinurie, une thrombocytémie chez trois malades apparaissant de deux à vingt jours après le début du traitement, avec un maximum d'évolution vers le seizième jour et une normalisation en dépit d'un traitement continu.

Au prix d'une surveillance de la numération formule sanguine pendant les premières semaines du traitement, il ne semble pas que des accidents hématologiques sérieux soient à craindre avec la PENICILLAMINE.

- AUTRES COMPLICATIONS

Quelques rares autres complications ont été décrites, notamment, gastro-intestinales, des nausées, des douleurs abdominales et chez 4 malades de STERNLIEB la perte du goût (4/100).

Pour toutes ces complications, il est difficile de faire la part de ce qui revient à la maladie, au traitement, ou à une carence possible en cuivre induite par le traitement (pour la gustation).

- LE REGIME

Il est important de prescrire à l'enfant un régime pauvre en cuivre.

Les apports de cuivre ne pourront cependant pas être nuls, étant donné la grande dispersion du cuivre dans les produits qui entrent dans l'alimentation.

La plupart des auteurs s'accordent à prescrire un régime apportant environ 1 000 gammas par jour de cuivre.

On proposera donc à l'enfant un régime où certains aliments seront interdits, et d'autres autorisés en quantité limitée.

Les tables de composition des aliments permettront de tracer les grandes lignes de ce régime (38, 49, 85).

Nous reproduisons ci-après le régime tel qu'il est proposé dans le service du Pr. ALAGILLE (d'après Mme BORNEQUE, diététicienne).

Bien sûr, tous les ustensiles de cuisine en cuivre seront prohibés pour la préparation des repas.

ALIMENTS INTERDITS

- Tous les abats y compris le foie (quelle que soit l'origine animale),
- La volaille (poulet, pigeon, canard, lapin, dinde) SAUF une fois par semaine,
- Le cheval,
- Le gibier à poil et à plume SAUF une fois par semaine,
- La charcuterie SAUF LE JAMBON CUIT,
- Tous les coquillages et crustacés, oeufs de poisson, laitances,
- Certains légumes verts :
  . épinards, petits pois, haricots verts, cresson, asperges, persil, fèves vertes, tous les champignons.
- Les fruits frais suivants :
  . cerises aigres, bananes, SAUF deux fois par semaine.

- Tous les fruits oléagineux et secs :

  . noix, noisettes, noix de coco, olives, arachides, figues, amandes, abricots, dattes, pruneaux, chataîgnes.

- Les légumes secs,

- La mélasse,

- Le cacao, le chocolat et ses dérivés,

- La farine de soja, les flocons d'avoine, céréales complètes et leurs dérivés,

- La levure de bière,

- Les eaux ordinaires (du robinet) et minérales SAUF Volvic.

ALIMENTS LIMITES DANS LA JOURNEE

- Pommes de terre ..... 250 g
- Légumes verts crus ou cuits ... 250 g
- Fruits frais crus ou cuits .... 300 g

CONSEILS DIETETIQUES

- Ne pas consommer l'eau de cuisson des légumes et pommes de terre,

ALIMENTS AUTORISES

- Viande (boeuf, agneau, mouton, veau),
- Volaille, une fois par semaine,
- Gibier, une fois par semaine,

- Poisson d'eau douce et de mer,
- Oeuf,
- Tous les laits,
- Tous les fromages,
- Pâtes, riz, semoule, tapioca, farines,
- Pommes de terre (limitées)
- Pain, biscottes, biscuits secs, pâtisserie sans fruits secs ni fruits confits, ni levure de bière,
- Sucre, confiture, miel,
- Beurre, huile, margarine,
- Fruits frais limités,
- Légumes frais (limités)
- Eau de Volvic.

EXEMPLE DE REPARTITION

- 9 HEURES : Lait de vache,
  Thé ou café léger,
  pain ou biscottes,
  sucre, confiture,
  beurre.
- 12 HEURES :
  crudités ou légumes cuits,
  viande ou poisson ou oeufs ou jambon,
  pommes de terre ou pâtes ou riz, ou légumes cuits,
  fromage ou entremets, ou fruits.

- 16 HEURES :

Lait de vache,

Thé ou café léger,

Pain ou biscottes,

Sucre, confiture,

Beurre.

- 20 HEURES :

Viande ou poisson ou oeufs, ou jambon,

pommes de terre, pâtes ou riz, ou légumes cuits,

légumes, fruits.

- VERS UN RISQUE DE DEFICIT EN CUIVRE ?

Nous avons vu les complications que l'on pouvait craindre devant un traitement par la PENICILLAMINE, n'y a-t-il pas lieu devant l'association régime pauvre en cuivre et PENICILLAMINE au long cours de craindre des complications non pas liées directement au chélateur, mais dûes au déficit en cuivre ?

Disons d'emblée qu'aucune complication de ce type n'est relatée par les auteurs. Cependant, le recul est-il suffisant ? (le traitement efficace de la maladie de WILSON a à peine dix huit ans).

Nous allons voir les signes de carence en cuivre qui ont été décrits (ils ne concernent pas le plus souvent des maladies de WILSON, mais généralement de jeunes enfants carencés), et les signes théoriques que l'on pourrait observer si l'on en croit l'expérimentation animale (22, 56).

1°) - CUIVRE ET ERYTHROPOIESE

Quelques observations d'anémie par carence en cuivre ont été décrites (15, 16, 67, 84); anémie microcytaire, non corrigée par l'administration de fer. Très souvent associée à une neutropénie. Les plaquettes sont toujours normales.

Ces observations se rencontrent dans le cadre d'une carence multiple, défaut d'apport ou malabsorption.

La neutropénie semble un bon témoin de la carence en cuivre. Il faut noter que la neutropénie décrite dans le cadre d'une maladie de WILSON traitée par PENICILLAMINE a toujours été décrite dans les premières semaines de traitement à un moment où les stocks de cuivre étaient encore considérables et n'est sûrement pas à mettre sur le compte d'une carence en cuivre.

2°) - CUIVRE ET OS

Des déformations des extrémités avec fractures spontanées et incurvations ont été observées chez l'animal. La carence en cuivre a été supposée responsable de lésions chez le prématuré (67).

3°) - CUIVRE ET PIGMENTATION

Une décoloration de la laine de certains moutons ainsi que des troubles de la kératinisation sont peut-être à rapprocher des signes du syndrome de MENKES. Le cuivre est indispensable à l'action de la tyrosinase qui catalyse la transformation de tyrosine en mélanine (11).

4°) - CUIVRE ET ELASTINE (47)

Des décès ont été constatés chez l'animal, carencé en cuivre, par rupture des coronaires, anévrysme de l'aorte ou de l'artère pulmonaire. La lésion histolo-

-gique est une fragmentation de la lamina interne des vaisseaux avec diminution de la teneur en élastine et on a montré que le cuivre, comme la pyridoxine, était nécessaire à l'activité amino-oxydase indispensable à la formation des liaisons transversales de l'élastine.

La similitude entre les complications de la PENICILLAMINE au niveau du collagène, qui sont bien connues, et ces complications, dont la pathogénie ne fait intervenir que la carence en cuivre sont troublantes.

Nous avons vu comme il était difficile de faire la part de ce qui revient à chacun des deux mécanismes.

5°) - CUIVRE ET SENS DU GOÛT

Des hypogneusies ont été décrites lors de traitements par la PENICILLAMINE (36, 41), exceptionnellement dans le cadre d'une maladie de WILSON, le plus souvent dans d'autres maladies traitées par ce chélateur.

La correction rapide des troubles par adjonction de cuivre au traitement montre bien qu'il s'agit d'une complication dûe au déficit en cuivre et non pas dûe à un effet direct du médicament.

6°) - CUIVRE ET SYSTEME NERVEUX

Une maladie neurologique sévère, caractérisée par incoordination motrice, paralysie, et mort a été observée chez des agneaux nés de brebis carencées

en cuivre. L'histologie est caractérisée par une démyélinisation du système nerveux central. L'administration de cuivre prévient chez la femelle gestante, la maladie du jeune agneau.

Ces constatations n'ont pas été décrites chez l'Homme, mais les mères Wilsoniennes traitées pendant leur grossesse avaient des maladies sévères, traitées depuis peu, et avec probablement d'énormes stocks de cuivre.

Deux circonstances devraient peut-être rendre les traitements prudents :

- le traitement d'un jeune nourrisson où les stocks de cuivre étant encore modérés, l'on risquerait une grosse déplétion et peut-être une démyélinisation ;

- surtout, il faudrait surveiller la grossesse d'une femme Wilsonnienne, traitée depuis le plus jeune âge et pour qui, l'on peut espérer des stocks de cuivre faibles au bout de plusieurs années.

La plupart de ces complications sont des complications théoriques. Elles n'ont pas, le plus souvent, été observées dans le cadre d'une maladie de WILSON, peut-être parce que aucun malade n'a été suivi suffisamment longtemps pour que régime et PENICILLAMINE le débarrassent de son excès de cuivre. Ces complications sont peut-être à rechercher chez des malades traités depuis très longtemps et surtout chez des Wilsoniens

asymptômatiques traités depuis le plus jeune âge.

Les besoins en cuivre semblent très difficiles à fixer ; aux Etats-Unis, les recommandations du National Research Council sont de 50 gammas par kg et par jour chez le jeune enfant.

Cependant, WILSON et LAHEY n'ont pas obtenu de signes de carence chez des prématurés élevés avec 15 gammas/kg/jour de cuivre.

CONCLUSION :

Les complications engendrées par le traitement par la PENICILLAMINE sont rares, exception faite des réactions précoces, de type allergique, qui sont facilement curables.

Les autres complications ne doivent pas faire hésiter à traiter les malades pour lesquels les bénéfices à attendre du traitement sont de très loin supérieurs à ces exceptionnelles complications.

Il semblera prudent d'adjoindre de la vitamine B_6 au traitement, de surveiller régulièrement la numération formule sanguine et de rechercher une éventuelle albuminurie.

MALADIE DE WILSON ET GREFFE HEPATIQUE

En 1971, DUBOIS et coll. (22 bis) ont réalisé chez un enfant de 11 ans une transplantation hépatique. Lors du premier examen, l'état de l'enfant était catastrophique, en coma hépatique.

Le succès de la greffe est certain. Le recul lors de la publication est de dix huit mois.

Le traitement semble bien être un traitement définitif, en remplaçant l'organe manquant, on s'attaque à une des causes de la maladie. Il est en effet très intéressant de constater que sans administration de chélateur, le dosage du cuivre hépatique est normal six et dix sept mois après la greffe.

De toute façon, la gravité et les risques d'un tel traitement font, qu'en l'état actuel, cette thérapeutique ne peut être qu'exceptionnelle.

DISCUSSION DES OBSERVATIONS

Les quatre observations étudiées ont été isolées parmi les dix observations de maladie de WILSON diagnostiquées dans le service du Pr. ALAGILLE.

Nous avons éliminé les six autres observations pour lesquelles le traitement n'a pas été appliqué ou l'a été très peu de temps en raison de l'état clinique catastrophique au moment du diagnostic.

Les six malades sont en effet décédés avant toute tentative thérapeutique valable.

Ces quatre observations, pour lesquelles nous avons un certain recul, concernent deux filles et deux garçons âgés de dix à treize ans au moment du diagnostic, le début des signes cliniques anormaux se situant entre neuf et onze ans.

Le traitement a comporté 750 mg par jour de D-PENICILLAMINE et un régime apportant environ 1 000 gammas par jour de cuivre.

1°) - ETUDE DES SIGNES CLINIQUES AU DEBUT DU TRAITEMENT :

- SUR LE PLAN CLINIQUE :

Tous ces malades présentent des signes anormaux. Pour trois malades (observations 1, 2, 4) ces

signes sont le motif de la consultation. Pour un autre malade (observation n°) 3), ces signes existent, mais n'inquiètent pas l'entourage. C'est le décès de deux autres enfants de la fratrie qui amène à examiner le jeune frère.

Pour un malade, il n'y a pas d'hépatomégalie (observation n°) 1) bien que ce signe existait au début de la maladie (régression sous Cortancyl).

L'hépatomégalie est nette chez les trois autres enfants.

La splénomégalie est notée trois fois (observation n°) 1, 3, 4).

Il n'existe qu'une fois une ascite et un ictère (observation n°) 2) ;

Il n'existe jamais de signes neurologiques évidents, sauf peut-être une rétraction de la lèvre supérieure (observation n°) 3).

Quant aux troubles psychiques présentés par la quatrième malade, rien ne permet avec certitude de les rattacher à la maladie.

L'anneau de Kaiser-Fleisher est retrouvé deux fois (observation n°) 1, 2).

Il existe deux fois une hyperaminoacidurie (Observations 2, 4), une fois une méliturie intermittente (observation n°) 2) ;

Une seule malade (observation n°) 2) a présenté une anémie hémolytique ;

Une seule malade (observation n°) 2) a présenté des signes osseux (ostéopénie métaphysaire).

- SUR LE PLAN BIOLOGIQUE :

- Il n'y a pas de syndrome de cholestase parmi nos malades ;

- Le syndrome de cytolyse est également absent parmi les 4 observations :

S.G.P.T.
- Observation 1 : 6 Unités/ml
- Observation 2 : 2,5 " "
- Observation 3 : 3,7 " "
- Observation 4 : 8 " "

Seul, le malade n°) 3, a des transaminase discrètement élevées.

Le déséquilibre protidique est constant avec hyper-Beta et hyper-Gamma (15 à 25 g/litre pour les gammas globulines), hypo-albuminémie.

Les tests de floculation sont positifs chez trois malades (observations n°) 1, 2, 4) :

- Hanger + à + + + +
- Thymol test : 19 à 27 Unités Vernes.
- Kunkel Zinc : 24 à 27 Unités Vernes.
- Le seul malade à réactions de floculation négatives est l'observation n°) 3 découverte d'examen systématique.

- Les troubles de l'hémostase sont présents chez trois malades (Observations 2, 3, 4). Les temps de Quick sont respectivement à 24 %, 48 %, et 61 %.

- La numération formule sanguine objective avant tout traitement :

.- trois fois une anémie,

.- deux fois une leucopénie,

.- deux fois une thrombopénie,

troubles pouvant être rapportés à un hypersplénisme.

- L'histologie hépatique a été étudiée par biopsie à l'aiguille chez nos quatre malades.

.- La cirrhose n'a pu être affirmée, ceci dépendant surtout de la technique de biopsie employée.

.- Un infiltrat inflammatoire a été constamment retrouvé ; trois malades (observations : 2, 3, 4) ont une fibrose portale, tous ont une stéatose à petites ou moyennes vacuoles ; tous ont une augmentation de taille des hépatocytes.

- Le bilan cuprique montre constamment une baisse importante du taux de caeruloplasmine et du taux de cuivre sanguin, le cuivre urinaire, avant tout traitement, est supérieur à 80 gammas/24 heures avec une augmentation considérable (2 400 gammas/24 heures) dans l'observation n°) 2 lors d'épisodes hémolytiques. Le cuivre hépatique, normalement inférieur à 20 gammas/gramme de tissu frais, est toujours très élevé (139 à 240 gammas/gramme de tissu frais).

Ces résultats sont d'ailleurs peu différents de ceux retrouvés dans les six autres cas du service, tels qu'ils ont été analysés dans la thèse de LANDRIEU (48).

Ces observations réalisent des tableaux clinico-biologiques sévères :

- cirrhose avec hypertension portale : observations 1 et 4 ;

- Ictère hémolytique avec atteinte hépatique nette : observation n°) 2 ;

- Hépato-splénomégalie de découverte systématique en raison du contexte familial (deux décès) observation n°) 3.

2°) - EVOLUTION DES SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES :

A - SUR LE PLAN HEPATIQUE :

- L'hépatomégalie est bien influencée par le traitement. Après un an de traitement, un seul enfant (observation n°) 4) a encore une hépatomégalie.

- L'ascite est disparue au bout de six mois chez le sujet qui présentait ce symptôme (Observation n°) 2).

- De même, l'ictère que présentait le malade n°) 2 a disparu avant six mois de traitement.

- Sur trois sujets qui avaient une splénomégalie, un seul la conserve au sixième mois (observation n°) 4). La splénomégalie est toujours présente après un an.

- Les tests de floculation perturbés chez trois sujets avant traitement sont normaux chez deux d'entre eux à un an de traitement. Les perturbations de l'électrophorèse suivent cette évolution.

- Trois sujets sur quatre ont normalisé leurs taux des facteurs de la coagulation après un an. Le quatrième a des taux normaux après deux ans.

- L'étude de l'élimination de la B.S.P. a été réalisée chez deux malades (observations 3, 4). On a assisté à une normalisation de l'épreuve (rétention à 45 minutes et clearance fractionnelle) en un an chez les deux malades.

- Un seul malade (observation 2) a eu une étude histologique du foie après traitement. L'histologie est considérablement améliorée : diminution de la fibrose, disparition de l'inflammation, normalisation de la taille des hépatocytes.

B - SUR LE PLAN HEMATOLOGIQUE :

Normalisation de l'anémie chez deux malades sur trois après six mois de traitement.

- Mais persistance de la leucopénie et de la thrombopénie chez les deux malades qui

présentaient ces signes au début (observations 1 et 4) sans que l'on puisse isoler ce qui revient à l'hypersplénisme (le malade 4 conserve une splénomégalie) ou à la toxicité de la PENICILLAMINE.

C - SUR LE PLAN OPHTALMOLOGIQUE :

- Après un an de traitement :

. 1 malade a un aspect inchangé (observation 1) ;

. 1 malade a une diminution importante et une disparition après deux ans (observation 2) ;

. 1 malade a une absence d'anneau comme au début du traitement (observation 3).

- Enfin chez un malade (observation 4), l'anneau n'avait pas été constaté à la première hospitalisation, trouvé après six mois de traitement, et retrouvé nettement diminué après un an de traitement. Evolution surprenante pour laquelle on ne peut pas proposer d'explication.

- Par ailleurs, il n'a plus été retrouvé d'amino-acidurie pathologique chez les deux malades concernés (observations 2, 4) après six mois de traitement.

D - ACTION SUR LE METABOLISME DU CUIVRE

- Chez 3 malades (observations 2, 3, 4), on a noté une discrète diminution de la cuprémie ;

- L'évolution de la cuprurie

reste, bien sûr, essentielle dans la surveillance.

. Chez les 4 malades, l'action immédiate de la PENICILLAMINE est massive.

Voir courbes (n°) 1,2, 3, 4) ;
Dépassant 1 200 gammas par 24 heures chez trois malades ;
Dépassant 2 000 gammas par 24 heures chez un malade.

. C'est entre trois et six mois que la cuprurie des 24 heures diminue. Chez trois malades, elle est à des chiffres corrects au sixième mois (700 à 800 gammas/24 heures). Chez un malade (observation 2), elle est nettement insuffisante (258 gammas par 24 heures à six mois) et un tel chiffre aurait dû conduire à augmenter les doses de PENICILLAMINE si l'état clinique bien amélioré n'avait pas incité à ne rien changer.

. Après deux ans de traitement, la cuprurie reste stable : 720, 1 056, 700 gammas/24 heures chez les trois malades qui ont été revus à cette date.

- Le dosage du cuivre hépatique

n'a malheureusement pu être pratiqué que chez une seule malade (observation 1) après un an de traitement.

Le cuivre hépatique est passé de 180 gammas/g à 25 gammas/g, chiffre qui est proche de la normale (inférieure à 20 gammas/g de tissu frais).

3°) - TOLERANCE DU TRAITEMENT :

- Nous n'avons pas observé de complications rénales avec la D-PENICILLAMINE, l'albuminurie recherchée régulièrement est toujours absente chez les 4 malades.

- Nous avons vu que deux malades conservent après un an de traitement la leuco-thrombopénie qu'ils avaient au début.

- Un malade (observation 3) a présenté des signes d'intolérance. Ces signes ont été sévères : érythème prurigineux apparu au septième jour avec fièvre à 40°. La PENICILLAMINE interrompue a été reprise à doses très progressives, 125 mg/jour au début pour atteindre 750 mg après six semaines. Ceci sous couvert de CORTANCYL donné à doses décroissantes pendant trois mois et demi. La tolérance a été par la suite excellente.

- Chez un malade, le fer sérique est bas après six mois de traitement (observation 3) sans que l'effet chélateur de la PENICILLAMINE sur le fer puisse être incriminé de façon formelle.

- Nous n'avons pas pour ces malades, dont le recul varie de 18 mois à 2 ans, observé d'autres complications.

EN CONCLUSION

L'étude de ces quatre observations permet de noter plusieurs éléments :

- Aucun malade n'a vu apparaître d'aggravation des signes de la maladie, ou d'apparition de nouveaux signes sous traitement (si l'on exclut l'apparition des signes ophtalmologiques du malade 4 d'interprêtation difficile).

- Les signes hépatologiques ont été améliorés : disparition ou diminution de l'hépato-splénomégalie, disparition de l'ictère et de l'ascite, normalisation de la BSP, des facteurs de l'hémostase, normalisation inconstante des tests de floculation.

- Les signes ophtalmologiques ont disparu chez deux malades sur trois.

- L'action de la PENICILLAMINE est nette sur l'élimination de cuivre urinaire, chez un des malades on a montré que l'on pouvait rapprocher le taux de cuivre hépatique de la normale.

- La tolérance a été bonne chez 3 malades sur 4. De toute façon, les complications initiales survenues chez un des malades n'ont pas obligé à interrompre le traitement.

On peut donc affirmer que l'utilisation de la PENICILLAMINE associée à un régime pauvre en cuivre

permet une amélioration nette de l'état des malades atteints de maladie de WILSON. Nous avons vu que les résultats obtenus chez quatre malades sont semblables à ceux rapportés dans la littérature.

Toutefois, le recul manque pour une appréciation plus correcte de l'efficacité à long terme. L'étude et la surveillance des malades traités doit englober un certain nombre de gestes cliniques et d'examens biologiques que nous allons tenter de résumer.

Cependant, plusieurs problèmes restent actuellement sans réponse :

- L'apparition sous traitement d'un anneau de Kaiser Fleischer chez un malade, ce qui est tout à fait inhabituel ;

- la fluctuation des taux de cuprurie chez certains malades qui ont eu des éliminations insuffisantes au cours de leur évolution,

- le dosage du cuivre hépatique après deux ans de traitement chez nos malades semble de toute façon indispensable pour tenter d'apprécier l'importance du cuivre restant à éliminer.

ATTITUDE THERAPEUTIQUE A LONG TERME

Nous avons vu que dans ces quatre observations, le recul manquait pour apprécier l'efficacité à long terme de la thérapeutique.

1°) - NOUS VOUDRIONS RAPPELER BRIEVEMENT LES CRITERES DE SURVEILLANCE DES MALADES TRAITES :

Les examens sont pour la plupart pratiqués en consultation en évitant les hospitalisations.

A - EN DEBUT DE TRAITEMENT, A CHAQUE CONSULTATION, qui seront fréquentes, on pratiquera :

- cuprurie des 24 heures : avec si possible la moyenne sur trois jours ;
- Numération formule sanguine,
- Recherche d'une albuminurie.

B - APRES UN AN DE TRAITEMENT ET CHAQUE ANNEE ENSUITE, il serait souhaitable de pratiquer :

- Cuprurie des 24 heures avec chiffre moyen sur plusieurs jours ;
- Etude de la fonction hépatique :
  - . Tests de floculation,
  - . Hémostase,
  - . Electrophorèse des protides,
  - . Epreuve à la BSP.

- Aminoacidurie, méliturie ;
- Examen ophtalmologique :
  . Recherche de l'anneau de Kaiser Fleischer,
  . Recherche d'une névrite optique.
- Albuminurie,
- Numération formule sanguine,
- Fer sérique.

Sur le plan clinique, outre les signes habituels de la maladie, on recherchera :

- perte de la gustation,
- augmentation de l'élasticité cutanée et examen de la peau et des phanères.

C - RESTE LE PROBLEME DE LA DATE DE LA DEUXIEME PONCTION BIOPSIE POUR DOSAGE DU CUIVRE INTRA-HEPATIQUE :

Il semble qu'une deuxième ponction ne soit guère utile avant deux ans de traitement, tout porte à croire que l'excès de cuivre n'est pas éliminé avant ce délai.

2°) - IL CONVIENDRA D'ADAPTER LE TRAITEMENT A CHAQUE MALADE :

- Chez la plupart des malades, la dose minimum sera 750 mg par jour de D-PENICILLAMINE ;
- Associée à un régime pauvre en cuivre (apport inférieur à 1 500 gammas par 24 heures) et supplément en vitamine B_6.

- Après six mois ou un an de traitement si la cuprurie baisse trop (en dessous de 700 gammas par jour), on peut considérer que l'élimination est inférieure aux apports et passer à 1 gramme pour maintenir une cuprurie voisine de 1 000 gammas par 24 heures, au moins égale aux apports alimentaires.

- Après deux ans de traitement, la biopsie hépatique avec dosage du cuivre a un intérêt capital. En effet, si la surcharge en cuivre persiste, il est hors de question d'alléger le traitement chélateur.

- Plus tard, l'attitude sera à reconsidérer, lorsque le malade semblera débarrassé de son excès de cuivre. La teneur en cuivre du foie est la façon la plus simple de se faire une opinion sur l'importance de l'excès de cuivre de l'organisme.

De toute façon, les apports alimentaires ne peuvent être complètement annulés et la cuprurie des 24 heures devra au moins être égale à ces apports. On pourra alors réduire éventuellement la dose de PENICILLAMINE jusqu'à ce que l'on obtienne l'égalisation apports et sorties de cuivre.

Les apports de cuivre sont certainement variables d'un sujet à l'autre ; les malades suivant plus ou moins scrupuleusement leur régime. C'est alors qu'une étude des ingestions de cuivre par la méthode des doubles repas pourrait être utilisée pour déterminer l'importance de ces apports (deux repas de qualité et d'im-

-portance égale, l'un étant ingéré, l'autre servant au dosage du cuivre).

Il semble donc que le traitement chélateur doive être poursuivi à vie selon des modalités qui restent à déterminer pour l'avenir.

On reste, d'autre part, dans l'incertitude à propos de l'innocuité d'un tel traitement pendant de très longues durées, c'est aussi à ce moment qu'il faudrait être vigilant pour dépister d'hypothétiques déficits en cuivre chez un malade dont le traitement aurait dépassé ses buts.

C O N C L U S I O N

Nous avons voulu essayer de dégager les principales lignes du traitement de la maladie de WILSON.

- Nous avons recherché les données de la littérature sur les résultats du traitement. La régression des signes neurologiques est dans l'ensemble bonne sous PENICILLAMINE, il en est de même pour les signes ophtalmologiques, hématologiques et rénaux. La régression des signes hépatologiques est moins bonne. Cependant, l'ictère, l'ascite, l'hépato-splénomégalie sont souvent bien influencés. Il n'est pas rare que la maladie conserve quelques anomalies biologiques. Nous rappelons la gravité des dérivations portales pratiquées sans chélation efficace et prolongée avant la chirurgie. Il semble bien que le malade diagnostiqué tôt ait de grandes chances de retrouver une fonction hépatique normale. Les conditions sont pour le mieux réalisées chez les malades asymptomatiques découverts lors de l'enquête familiale chez qui le pronostic est particulièrement bon.

- La PENICILLAMINE est un médicament parfois mal toléré. La complication la plus fréquente est l'intolérance en début de traitement, complication qui n'impose par l'arrêt du médicament, mais certaines

précautions. Les autres complications, bien que souvent graves, sont rares, notamment, les complications rénales.

- Nous exposons les résultats du traitement de quatre malades traités depuis dix huit mois à deux ans.

- Nous essayons de proposer une attitude thérapeutique à moyen et long terme, ainsi que les méthodes de surveillance du traitement.

§

§ §

B I B L I O G R A P H I E

1. ADAMS D., GOLDMAN R., MAXWELL M., CATTU H.

"Nephrotic syndrome associated with Penicillamine therapy of Wilson's disease"

Amer. J. Med. 1964, 34, 330.

2. BARBEAU A., FRISEN H.

"Treatment of Wilson's disease with L-Dopa after failure with Penicillamine"

'Lancet, 1970, 1, 1180.

3. BOUDIN G., PEPIN B.

"Essai de traitement de la maladie de Wilson par le diéthyl-dithio-carbamate de sodium"

Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1965, 116, 843.

4. BOUDIN G., PEPIN B.

"Notre expérience du traitement de la maladie Wilson par la D-PENICILLAMINE"

Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1963, 114, 631.

5. BOUDIN G., PEPIN B., FOURNIER

"Forme splénique de dégénérescence hépato-lenticulaire"

Presse Méd. 1957, 41, 952.

6. BOUDIN G., PEPIN B., MILHAUD M., JEROME H., PACILLY A.

"Etude anatomo-clinique d'un cas de maladie de Wilson traitée par les chélateurs pendant cinq ans".

Rev. Neurol. 1968, 118, 27.

7. BOUDIN G., PEPIN B., GODEAU P., VERNANT J.C.

"Lupus érythémateux induit par la D-Penicillamine au cours d'une maladie de Wilson".

Ann. Méd. Int. 1971, 122, 269.

8. BOUDIN G., PEPIN B.

"Accidents rénaux dans deux cas de maladie de Wilson traités par la Pénicillamine"

Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1965, 116, 833.

9. BOUDIN G.

"Les chélateurs guérissent-ils la maladie de Wilson ?"

Presse Med. 1965, 73, 1047.

10.- CAILLE B., HARPEY J.P., LEJEUNE C., SUDRE Y, TURPIN R.

"Syndrome lupique induit par la D-Pénicillamine au cours d'une maladie de Wilson. Etude clinique d'une observation".

Ann. Méd. Int. 1971, 122, 255.

11. CARTWRIGHT G.E., WINTROBE Ph.

"The question of copper deficiency in man"

Amer. J. Clin. Nutr. 1964, 15, 94.

12. CHARLEBOIS G., CADOTTE M., BURBEAU A.

"Cutis hyperelastica après administration prolongée de Pénicillamine chez une patiente atteinte de maladie de Wilson".

Union Med. Can. 1972, 101, 893.

13. CHRISTELER A., DELACRETUZ J.

"Lésions cutanées tardives dûes à la D-Pénicillamine chez un patient atteint de maladie de Wilson".

Dermatologica, 1969, 139, 301.

14. CORCOS J.M., SOLER BECHARA J., MAYER K., FREYBERG R., GOLDSTEIN R., JOFFE I.

"Neutrophilic Agranulocytosis during administration of Penicillamine.

J. Amer. Med. Ass. 1964, 189, 265.

15. CORDANO A.

"Le rôle du cuivre dans la physiopathologie et la nutrition du nourrisson et de l'enfant".

Ann. Nestlé, 1974.

16. CORDANO A., BAERTL J.M., GRAHAM G.G.
"Copper deficiency in infancy"
Pediatrics, 1964, 34, 324

17. CROUZET J., CAMUS J.P., LECA A., GUILLIEN P., LIEVRE J.A.
"Lupus induit par la D-Pénicillamine au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde"
Ann. Méd. Int. 1974, 125, 71.

18. CZKONKOWSKA A.
"A study of hemolysis in Wilson's disease"
J. Neurol. Sci. 1972, 16, 303.

19. DEBRAY J.
"Désordres hématologiques dans la maladie de Wilson"
Ann. Med. Int. 1971, 122, 737

20. DEISS A., LYNCH R.E., LEE G.
"Long term therapy of Wilson's disease"
Ann. Int. Med. 1971, 75, 57.

21. DIXON H.B.
"Preparation of triethylenetetramine di hydrochloride for the treatment of Wilson's disease"
Lancet, 1972, 1, 853.

22. DOWDY R.P.
"Copper Metabolism"
Amer. J. Clin. Nut. 1969, 22, 887.

22 bis. DUBOIS R.S., RODGERSON D.O., GILES G., LILLY J., HALGRINSON CG., MARTINEAU G., SCHROTER G., STARL T.E. STERNLIEB I, SCHEINBERG I.H.
"Orthotopic transplantation for Wilson's disease"
Lancet, 1971, 1, 505.

23. DU VIGNEAUD L.
"Anti-vit. B_6 action of L-Penicillamine"
Arch. Biol. 1957, 68-69.

24. FAWCETT N.P., NYHAN W.L., ANDERSON W.W.

"Thrombocytosis during treatment of cystinuria with penicillamine"

J. Pediat. 1966, 69, 976.

25. FELLERS F.X., NASROLLUH, SHAHIDI T.

"The nephrotic syndrome induced by penicillamine therapy"

Amer. J. dis. Child. 1959, 98, 669.

26. FLEACA M.E.

"Maladie de Wilson. Intérêt et dépistage des formes asymptômatiques"

Thèse Paris, 1969.

27. FROMMER D.J.

"Defective biliary excretion of Copper in Wilson's Disease"

Gut. 1974, 15, 125.

28.- GOLDFISHER S., STERNLIEB I.

"Changes in the distribution of hepatic copper in relation to the progression of Wilson's disease"

Amer. J. Path. 1968, 53, 883.

29. GOLDSTEIN N.P., RANDALL R.V., GROSS J.B.

"Copper balance studies in Wilson's disease observations on the effect of Penicillamine, carbacrylamine resins and potassium sulfide"

Arch. Neurol. (Chicago), 1965, 12, 456.

30. GOLDSTEIN N.P., RANDALL R.V., GROSS J.B., ROSEVEAR J.W., MAC GUCKIN W.

"Treatment of Wilson's disease (hépatolenticular degeneration) with D.L-PENICILLAMINE".

Neurology, 1962, 12, 231.

31. GOLDSTEIN N.P.,

"Possible relationship of optic neuritis, Wilson's disease, and D-L-PENICILLAMINE therapy".

J. Amer. Med. Ass. 1966, 196, 734.

32. GRAND R.J., VAWTER G.F.

"Juvenile Wilson's disease. Histological and Fonctionnal correlations during Penicillamine therapy"

Pediat. Res. 1974, 8, 381.

33.- HARPEY J.P., MOULIAS R., GOUST J.M., BERTHAUX P.

"Syndrôme lupique induit par la D-Pénicillamine au cours d'une maladie de Wilson. Etude immunologique par le test de migration des leucocytes (T.M.L.)

Ann. Med. Int. 1971, 122, 261

34. HARRIS D., SJOERDSMA A.

"Effect of D-Penicillamine on human collagen and its possible application to treatment of scleroderma"

Lancet, 1966, 2, 996.

35. HARRIS D.,

"Effect of Penicillamine on collagen in man"

Arthritis Rheu. 1966, 9, 509.

36. HENKIN R.I, KEISER H.R., JAFFE I.A., STERNLIEB I., SCHEINBERG I.M.

"Decreased taste sensitivity after D-Penicillamine reversed by copper administration"

Lancet, 1967, 2, 1268.

37. HERRING V.G., KLASTSKIN G., BRANDT I.K.

"Hepatolenticular degeneration : observations on a case treated with D-Penicillamine"

J. Pediat. 1963, 63, 550.

38. HODGES M.A., PETERSEN W.H.

"Manganese, Copper and iron contents of serving portions of common food"

J. Am. Dietetic, 1931, A^7, 61

39. HSIAS E., COMBS J.T., HOOK L., BRANDT I.

"Hepatolenticular degeneration : The comparative effectiveness of D-Penicillamine, potassium, sulfide and diethyldithiocarbamate"

J. Pediat. 1966, 68, 921.

40. ISRAELI A., JAFFE A., MERRIMAN P., JACOBUS D.
"Penicillamine induced defect in collagen"
Sci. 1968, 161, 1 016

41. JAFFE A.
"The treatment of rheumatoïd arthristis and necroziting vasculitis with penicillamine"
Arthritis Rheum., 1970, 13, 436.

42. JAFFE A., ALTMANN K, MERRYMAN P.
"The antipyrodoxine effect of penicillamine in man"
J. Clin. Invest. 1964, 43, 1869.

43. JEROME H., STERNLIEB I.
"La détection pré-clinique de la maladie de Wilson"
Arch. Franç. Péd. 1966, 23, 669

44. JEROME H.
"Les lésions biochimiques de la dégénérescence hépato-lenticulaire et son diagnostic de laboratoire"
Arch. Méd. Angers, 1959, 12, 419.

45. JOHAUSEN K., GREGERSEN G.
"Glucose intolerance in Wilson's disease : normalisation after treatment with penicillamine"
Arch. Int. Méd. 1972, 129, 587.

46. KATZ R.
"D-Penicillamine induced skin lesions. A possible exemple of human lathyrism"
Arch. Derm. 1967, 95, 196.

47. KAYE I., FISCHER D., ESTERBY N.B.
"Cutis laxa, skeletal anomalies and ambiguous genitalia"
Amer. J. Dis. Child. 1974, 127, 115.

48. LANDRIEU P.

"Diagnostic des formes hépatiques de la maladie de Wilson chez l'enfant"

Thèse Paris 1973.

49. LINDOW C.W.

"Copper content of plant and animal foods"

J. Biol. Chem. 1929, 82, 465

50. LYGREN T.

"Hepato lenticular degeneration and juvenile cirrhosis in the same family"

Lancet, 1959, 7067, 275.

51. LYON G.

"La dégénérescence hépato-lenticulaire (Maladie de Wilson).

Journées Parisiennes de Pédiatrie 1966, p. 91.

52. MORGAN J.A., PREZIOSI T., BRANCHE J.

"Ineffectiveness of L-Dopa as supplement to Penicillamine in a case of Wilson disease"

Lancet, 1970, 2, 659.

53. MJOLNEROD O.K., RASMUSEN F.

"Congenital Connective tissus defect probably du to D-Penicillamine treatment in pregrancy"

Lancet 1971, 1, 673.

54. ODIEVRE M., VEDRENNE J., LANDRIEU P., ALAGILLE D.

"Les formes hépatiques "pures" de la maladie de Wilson chez l'enfant".

Arch. Franç. Ped. 1974, 31, 215.

55. O'REILLY, BANK J.

"New Oral Chelating Agent for Treatment of Wilson's disease"

Nature, 1966, 212, 1597

56. OSBORN S.B., SZAZ K.F., WALSHE J.M.

"Studies with radioactive copper (Cu 64 and Cu^{67} - Abdominal scintinscans in patients with Wilson's disease"

Quatr. J. Med. 1969, 152, 467.

57. PASS F., GOLDFISHER S., STERNLIEB I, SCHEINBERG I.H.
"Elastosis perforans serpiginosa during Penicillamine therapy"
Arch. Derm. 1973, 108, 713

58. RIMBAUD P., MIROUZE J., MARY P., MEYNADIER J.
"Complications dermatologiques au cours du traitement de la maladie de Wilson par la Pénicillamine
Médecine et Chirurgie digestives 1973, 2, 3.

59. ROSENBERG L.E., HAYSLETT J.P.
"Nephrotoxic effects of Penicillamine in cystinuria"
J. Amer. Med. Ass. 1967, 201, 693

60. SCHEINBERG I.H., STERNLIEB I.
"The long term management of hepatolenticular degeneration"
Amer. J. Med., 1960, 29, 316.

61. SCHEINBERG I.H., STERNLIEB I.
"Environmental treatment of an hereditary illness : Wilson's Disease"
Ann. Intern. Med. 1960, 53, 1151.

62. SCHEINBERGI.H., STERNLIEB I.
"The liver in Wilson's disease"
Gastroenterology, 1959, 37, 550.

63. STERNLIEB I., SCHEINBERG I.H.
"Pénicillamine thérapy for hepatolenticular degeneration"
J. Amer. Med. Ass. 1964, 189, 146.

64. STERNLIEB I, SCHEINBERG I.H.
"Bleeding oesophageal varices in patients with Wilson's disease"
Lancet, 1970, 1, 638.

65. STERNLIEB I, SCHEINBERG I.H.
"Chronic hepatitis first manifestation of Wilson's disease"
Ann. Int. Med., 1972, 76, 59.

66. STERNLIEB I., SCHEINBERG I.H.,

"Evolution of the hepatic lesion in Wilson's disease"

in : Progress in lever disease (1972, p.511-525)

67. STERNLIEB I., SCHEINBERG I.H.

"Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients"

New Eng. J. Med. 1968, 278-352.

68. STERNLIEB I., SCHEINBERG I.H.

"The diagnosis of Wilson's disease in asymptomatic patients"

J. Amer..Med., Assoc. 1963, 183, 747

69. STERNLIEB I.

"Dépistage précoce et traitement de la maladie de Wilson"

Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1965, 116-859

70. STERNLIEB I.

"Penicillamine and the nephrotic syndrome"
J. Amer. Med. Assoc. 1966, 198-173

71. STILLHARTH H., RICHTERICH R., JEAMLET J

"Maladie de Wilson à forme hépatique chez l'enfant et son traitement"

Rev. Int. Hépat. 1962, 12-1125

72. STRICKLAND G.T., BLACWELL R.Q., WATTEN R.H.

"Evolution of efficacy of chelation therapy in respect to copper balance"

Amer. J. Med. 1971, 51, 31.

73. STRONY J.B., DEMSEY J.H., HILL R.

"The succesful management of hepatolenticular degeneration with penicillamine : Studies on three generations of a family"

Ann. Int. Med. 1961, 54-198.

74. STURE FALKMER, SAMUELSON G., SJOLIN S.

"Penicillamine induced normalization of clinical signs and liver morphology and histochemestry in a case of Wilson's disease"

Pediatrics, 1970, 45, 260.

75. SUNDERMAN F.W., WHITE J.C.

"Metabolic balances studies in hepatolenticular degeneration treated with diethyldithiocarbamate"

Amer. J. Med., 1963, 34, 875.

76. SUSSMAN W., SCHEINBERG I.H.

"Disapperance of Kaiser Fleischer rings : effect of Penicillamine"

Arch. Ophtal. (Chicago), 1962, 82, 738.

77. THIVOLET J., PERROT H., FRANCOIS R.

"Glossite, stomatite et onychopathie provoquées par la D-Pénicillamine"

Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 1968, 75, 61.

78. TROELSTRA J.A., HOLL H.

"Penicillamine for tubular disfunction in Wilson's disease"

Lancet, 1968, 1, 1094.

79. TU J.B., COOPER W.C., BLACKWELL R.Q., TSUNG Y.H.

"Treatment of hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) in the asymptomatic stage"

Neurology, 1965, 15, 402.

80. TU J.B.,

"D.L. Pénicillamine as a cause of optic axial neuritis"

J. Amer. Med. Assoc. 1963, 185, 83.

81. VACHON A., POLIARD P., BARTHE J.

"Les étapes de l'atteinte hépatique de la dégénérescence hépato-lenticulaire : lésions précoces, hypertension portale et dégénérescence cancéreuse"

Lyon, Med. 1973, 230-591.

82. WALSHE J.M.

"Penicillamine a new oral therapy for Wilson's disease"

Amer. J. Med. 1956, 21, 487.

83. WALSHE J.M.

"Managment of penicillamine nephropathy in Wilson's disease : a new chelating agent"

Lancet, 1969, 2, 1401.

84. WILSON J.F., LAHEY M.E.

"Failure to induce dietary deficiency of copper in premature infants"

Pediatrics, 1960, 25-40.

85. X ...

Tables de composition des aliments.

Documenta GEIGY, 1965.

Vu, le Président du Jury
D. ALAGILLE

Vu, le Doyen de la Faculté
E. FOURNIER

Vu, et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie.